

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年10月2日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/080585 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 277/46, 277/56, 401/12, 417/12,
417/14, 513/04, 417/06, A61K 31/426, 31/427, 31/433,
31/437, 31/4439, 31/506, A61P 3/04, 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03656

(22) 国際出願日: 2003年3月25日 (25.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-85720 2002年3月26日 (26.03.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西村輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP); 飯野智晴 (INO, Tomoharu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP); 長田安史 (NAGATA, Yasufumi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP); 永木淳一 (EIKI, Junichi) [JP/JP]; 〒

300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HI, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

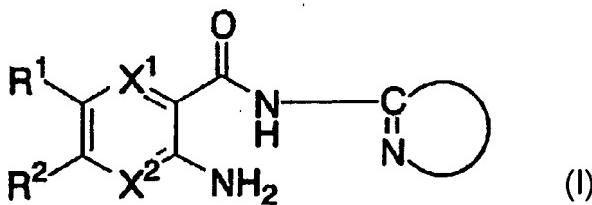
添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: NOVEL AMINOBENZAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規アミノベンズアミド誘導体



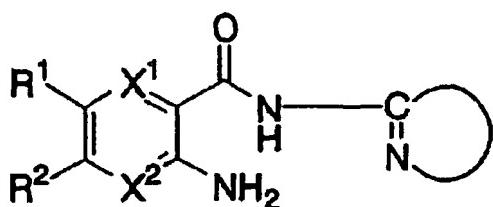
or bicyclic heteroaryl group adjacent to the carbon atom bonded to the amide group] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound has glucokinase activity and is useful for diabetes, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic arteriosclerosis, etc.

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): (I) [wherein R₁ represents -S(O)_p-A, -S-(O)_q-B, or -O-D (wherein p and q each independently is 0 to 2; A represents optionally substituted linear C₁₋₁₀ alkyl; B and D each independently represents an optionally substituted ring structure); R₂ represents hydrogen, etc.; X₁ and X₂ each independently represents nitrogen or CH, provided that not both of X₁ and X₂ are nitrogen; and the structure has a nitrogen-containing, monocyclic

[続葉有]



(57) 要約:



式 (I) [式中、R₁は、・S(O)_p・A、・S(O)_q・B又は・O・Dを示し (p及びqは独立して0～2、Aは置換されていてもよい直鎖C₁・C₂アルキル基、B及びDは独立して、置換されていてもよい環構造、R₂はH等、X₁及びX₂

はそれぞれ独立してN又はCH (ただし、X₁及びX₂が同時にNとなることはない)を示し、アミド基に結合したCの隣にNを有する単環又は双環のヘテロアリール基を有する]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

本発明の化合物は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等に有用である。

明 細 書

新規アミノベンズアミド誘導体

技 術 分 野

本発明は、アミノベンズアミド誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関するものであり、さらに、新規なアミノベンズアミド誘導体又はその塩に関するものである。

背 景 技 術

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphate transferase, EC 2.7.1.1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼIV) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6磷酸の反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と脾臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と脾臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末端15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III) は、1 mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8 mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 - 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

10年ほど前から、グルコキナーゼは脾臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡するが、一方グルコキナーゼを過剰発現させたマウスは血糖値が低

くなる。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人々は低血糖症状を示す。

これらの事からグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのⅠ型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、Ⅰ型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

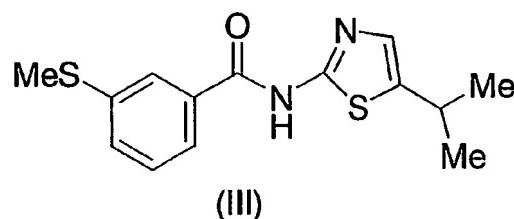
近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (ventromedial hypothalamus, VMH) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコース投与すると摂食量低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化 (5–20 mM) に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。

VMHのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVMHのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果の

みならず、多くのⅡ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

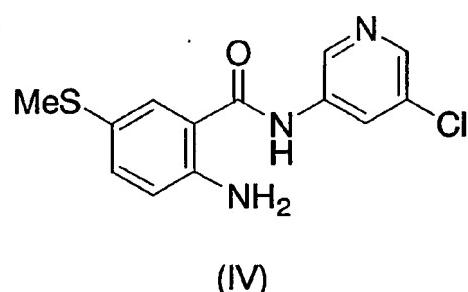
上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本願発明に構造的に近似する化合物としては、式（III）



で表される化合物がWO 00/26202号公報に開示されている。しかし上記化合物は、ベンズアミド骨格にアミノ基を有しておらず、本願に係る化合物とは構造上明らかに異なる。さらに、上記式（III）に記載の化合物の用途は、CDK阻害剤や抗ガン剤等に係るものであり、本願発明に係る用途である糖尿病について、上記WO 00/26202号公報に記載はなく、またそれを示唆する記載もない。

また、式（IV）



がWO 00/39118号公報に開示されている。上記化合物（IV）は、カルバモイル基のNH基の窒素原子に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有しておらず、本願化合物とは構造上異なる。また、上記化合物（V）の用途は、Fact or Xaに関するものであるが、本願に係る用途である糖尿病とは異なる。さらに、当該化合物（IV）が開示された上記文献WO 00/39118号公報には、

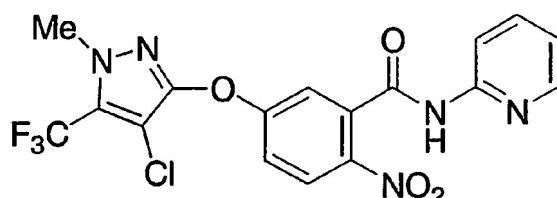
化合物（IV）が糖尿病の治療剤及び／又は予防剤としても有用であるとの記載はなく、これを示唆する記述もない。また、式（V）



(V)

で表される化合物等がWO 00/39118号公報に記載されている。しかしながら、上記化合物（V）は、アミド基のカルボニル基側にピペラジニル基を有しており、本願化合物とは明らかに構造上異なる。さらに、これらの化合物は、Factor Xa阻害剤に関するものであり、また用途の面においても本願化合物に係る用途である糖尿病とは明らかに異なり、該公報中にもこれらの化合物が糖尿病に有用であるとの示唆もない。

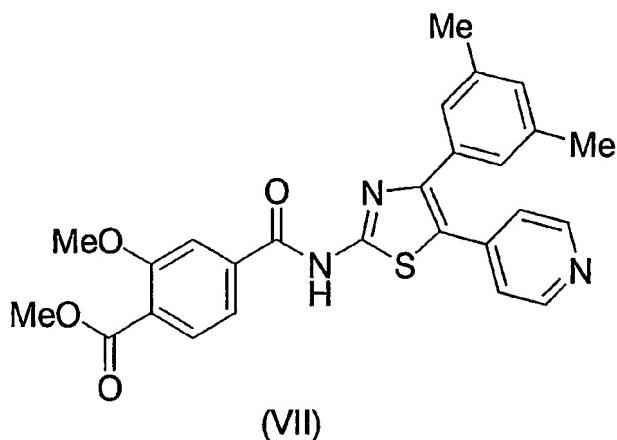
さらに、式（VI）



(VI)

で表される化合物が特開昭64-25764号公報に開示されている。しかしながら、該化合物は、ベンズアミド骨格上にニトロ基を有しており、アミノ基を有する本願化合物とは構造的に異なる。

また、下記式（VII）



が、糖尿病を治療する作用を有するものとして、WO 01/10865号公報に開示されているが、式(VII)に示される化合物は、R¹にメトキシ基を有していること、ベンズアミド骨格にアミノ基を有しないことから、本願化合物とは構造的に異なる。

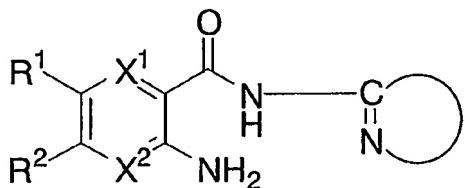
発明の開示

本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。

上記記載のように本発明に係る化合物は、既存の糖尿病薬に優る薬効を有していること、既存の糖尿病薬には有していない新たな薬効の開発が可能であること等の利点がある。

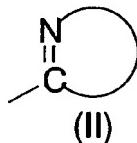
そこで本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用機序により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、銳意研究した結果、式(I)で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式(I)



(I)

[式中、R¹は、-S(O)p-A、-S-(O)q-B又は-O-Dを示し（ここで、p及びqは同一又は異なって、0乃至2の整数を示し、AはR¹⁰で置換されていてもよい直鎖のC1-C10アルキル基を示し、B及びDは、それぞれ独立して、R¹⁰で置換されていてもよいR¹²を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子又はR¹⁰で置換されていてもよい直鎖又は分岐のC1-C6アルキル基を示し、X¹及びX²はそれぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、X¹及びX²が同時にNとなることはない）、式（II）



(III)

は、アミド基に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有する、単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はR¹⁰で置換されていてもよい）を示す（ここで、R¹⁰はR¹¹又はR¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹¹は水素原子、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状のC3-C9炭化水素基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N,N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールチオ基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、アリールスルファモイル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、C2-C6アルカノイル基、N-C2-C6アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルチオ基、N-C1-C6アル

キルスルファモイル基、N、N-ジ-C₁-C₆アルキルスルファモイル基、C₁-C₆アルキルスルフィニル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、N-C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基又はC₁-C₆アルキルアミノ基を示し、R¹²はフェニル基、ナフチル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、キノリル基、ピリドチアゾリル基、ジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基又はベンゾフラニル基を示す)】で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(2) 前記(1)において、AのR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、BのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、ピリドチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾトリアゾリル基を示し、かつBのR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、DのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はキノリル基を示し、かつDのR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R²のR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、式(I I)で表されるヘテロアリール基のR¹⁰がR¹¹²又はR¹¹²で置換されていてもよい炭化水素基を示し、かつ式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリル基、イミダゾリル基、イソチア

リル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基であり、R¹¹¹が水素原子、カルバモイルオキシ基、カルボキシリル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アロイル基、アロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルコキシカルボニル基であり、R¹¹²が水素原子、カルバモイル基、カルボキシリル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アロイル基、アロキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基又はC3-C6シクロアルキルオキシ基である化合物、

(3) 前記(1)において、AのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R²のR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R¹¹³が水素原子、カルボキシリル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C₃₋₉炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ、式(I I)のヘテロアリール基のR¹⁰がR¹¹²又はR¹¹²で置換されていてもよい炭化水素基であり、式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリ

ル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である化合物、

(4) 前記(1)において、AのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R²のR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R¹¹³が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ式(I I)のR¹⁰が、R¹¹⁴又はR¹¹⁴で置換されていてもよい炭化水素基であり、R¹¹⁴が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、アリールチオ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルコキシカルボニル基である化合物、

(5) 前記(4)において、式(I)中のR¹が-S(O)p-A又は-S-(O)_q-Bである化合物、

(6) 前記(4)において、式(I)中のR¹が-O-Dである化合物、

(7) 式(I)中のX¹及びX²が共にCHで前記(3)記載の化合物、

(8) 式(I)中のX¹及びX²の一方が窒素原子である前記(3)記載の化合物、

(9) 式(I)中のX¹及びX²が共にCHである前記(4)の化合物、

(10) 式(I)中のX¹及びX²の一方が窒素原子である前記(4)記載の化合

物、

(11) 前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

(12) 前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療剤及び／又は予防剤、

(13) 前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病又は肥満の治療剤及び／又は予防剤、

(14) 前記(1)乃至(10)のいずれに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療剤及び／又は予防剤、に関する。

以下に、本明細書中において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニリル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9の単環性飽和炭化水素基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ

基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシリオキシ基、イソヘキシリオキシ基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

「アラルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルアミノ基、フェニルアミノ基等が挙げられる。

「ジアラルキルアミノ基」とは、同一又は異なるアミノ基の水素原子が前記アラルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジベンジルアミノ基、N-ベンジル-2-フェニルエチルアミノ基等が挙げられる。

「アラルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子に結合する水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルカルバモイル基、フェニルエチルカルバモイル基等が好ましい。

「アルキルスルファモイル基」とは、前記アルキルスルファモイル基のNH₂の水素原子が前記アルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル等が好ましい。

「ジアルキルスルファモイル基」とは、前記アルキルスルファモイル基のNH₂の水素原子が同一又は異なる前記アルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、メチルエチルスルファモイル基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を当該ヘテロアリール基内に、1乃至3有する4乃至7員の单環を意味するか、又は該单環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピ

リミジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アラルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルアミノ基、フェニルエチルアミノ基又は2-フェニルエチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアラルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジベンジルアミノ基、ジフェニルエチルアミノ基又はベンジルフェニルエチルアミノ基等が挙げられ、該アラルキル基は同一又は異なっていてもよい。

「アラルキルオキシ基」とは、前記アラルキル基と酸素原子とが結合した基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基等が挙げられる。

「アラルキルカルボニル基」とは、前記アラルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばベンジルカルボニル基、フェニルエチルカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルカルバモイル基、フェニルエチルカルバモイル基、2-フェニルエチルカルバモイル基等が挙げられる。

「アリールチオ基」とは、チオール基の水素原子を前記アリール基で置換した基を意味し、例えばフェニルチオ基、ナフチルチオ基、ビフェニルチオ基等が挙げられる。

「アリールアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アリール基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルアミノ基、ナフチルアミノ基、ピフェニルアミノ基等が挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記アリール基で置換した基を意味し、例えばフェニルオキシ基、ナフチルオキシ基、ピフェニルオキシ基等が挙げられる。

「アリールスルホニル基」とは、前記アリール基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばフェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基等が挙げられる。

「アリールスルホニルオキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記アリールスルホニル基で置換した基を意味し、例えばフェニルスルホニルオキシ基、ピフェニルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

「アリールスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アリールス

ルホニル基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基又はピフェニルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「アリールスルファモイル基」とは、スルファモイル基の水素原子がアリール基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルスルファモイル基、ナフチルスルファモイル基、ピフェニルスルファモイル基等が挙げられる。

「アリールカルバモイル基」とは、カルバモイル基の水素原子がアリール基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基、ピフェニルカルバモイル基等が挙げられる。

「アロイル基」とは、前記アリール基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばフェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基等が挙げられる。

「アロキシ基」とは、前記アロイル基と酸素原子とが結合した基を意味し、例えばフェニルカルボニルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「アルキルチオ基」とは、前記アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

「アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の水素原子が前記アルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

「ジアルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の水素原子が前記アルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、メチルエチルスルファモイル基等が挙げられ、該アルキル基は、同一又は異なっていてもよい。

「アルキルスルフィニル基」とは、前記アルキル基とスルフィニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基等が挙げられる。

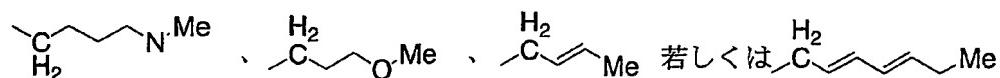
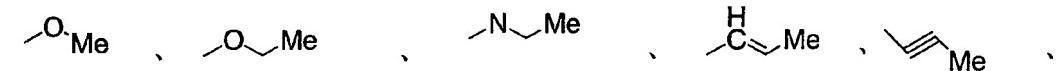
「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

「アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アルキルスルホニル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基又はイソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子を前記アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

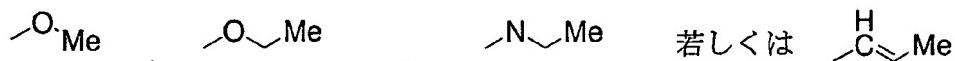
「炭化水素基」とは、炭素数1乃至6の直鎖のアルキル基を示すか、又は該直鎖のアルキル基を構成する炭素原子のうち、1又は2の、好ましくは1の炭素原子が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子で置き換わっていてもよいか、又は／及び該炭素数1乃至6の直鎖のアルキル基中の炭素原子同士が二重結合又は三重結合で結合されていてもよい。該二重結合又は三重結合の数は、1又は2であることが好ましく、1であることがより好ましい。

該炭化水素基としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基若しくはブチル基又は下記式(VIII)



(VIII)

で表される基であることが好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基若しくはイソプロピル基又は下記式(IX)



(IX)

等で表される基であることがより好ましい。

「環状のC 3 - C 9 の炭化水素基」とは、前記炭化水素基のうち、炭素数3乃至9の飽和又は不飽和の炭化水素基が環構造を形成した基を意味する。

環状のC 3 - C 9 の炭化水素基としては、環状の炭素数3乃至9の飽和炭化水素基が好ましい。

環状のC 3 - C 9 の炭化水素基としては、より具体的には、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等であることが好ましく、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロペンチル基等であることがより好ましい。

本発明に係るアミノベンズアミド誘導体について、更に具体的に開示するため、前記式(I)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

R¹は、-S(O)_p-A、-S(O)_q-Bまたは-O-Dを示す。

p及びqは、それぞれ独立して0乃至2の整数を示す。

p及びqは、それぞれ独立して0又は2であることが好ましく、0であることがより好ましい。

Aは、R¹⁰で置換されていてもよい直鎖のC 1 - C 10 アルキル基を示す。

Aの「直鎖のC 1 - C 10 アルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる、これらのうちメチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基が好ましく、メチル基、エチル基又はプロピル基がより好ましい。

またAの直鎖のC 1 - C 10 アルキル基は、R¹⁰の炭化水素基と結合して、好ましくは3乃至7の環構造を形成していてもよい。該Aの環構造としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル、シクロヘプチル基等が好ましい。

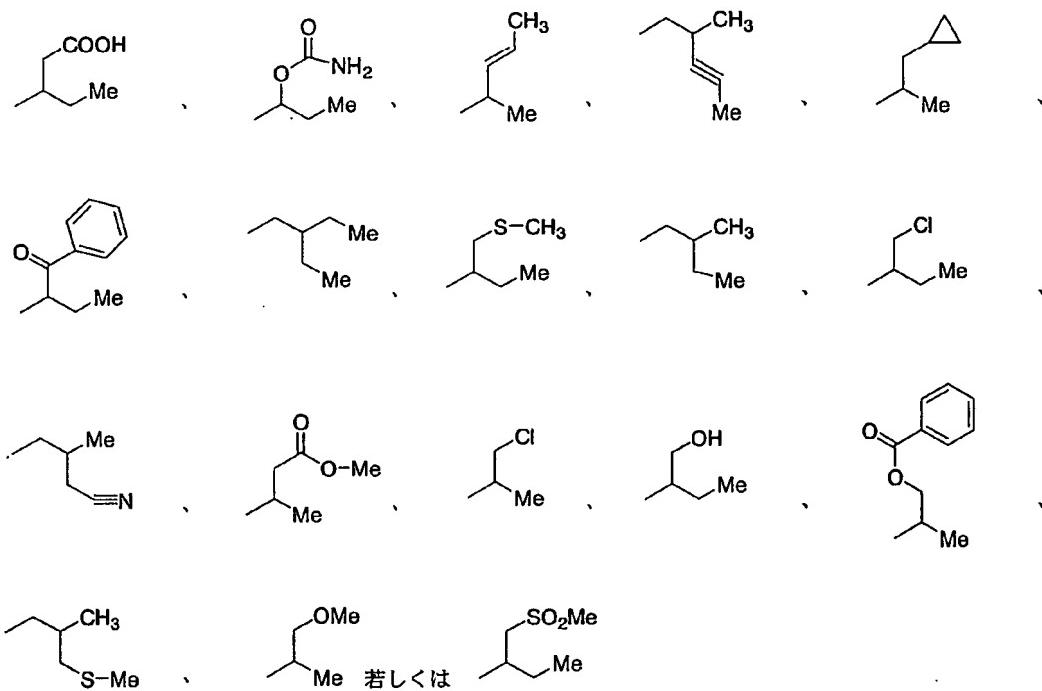
Aとしては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シ

クロヘプチル基等が挙げられ、これらのうちメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等がより好ましい。

R^{10} は、 R^{11} を示すか、或いは R^{11} で置換されていてもよい直鎖の炭化水素基を示す。 R^{11} は、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、環状のC 3-C 9炭化水素基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールチオ基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、アリールスルファモイル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、C 2-C 6アルカノイル基、N-C 2-C 6アルカノイルアミノ基、C 1-C 6アルキルチオ基、N-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、C 1-C 6アルキルスルフィニル基、C 1-C 6アルキルスルホニル基、N-C 1-C 6アルキルスルホニルアミノ基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルコキカルボニル基又はC 1-C 6アルキルアミノ基を示す。

Aの R^{10} としては、 R^{11} 又は R^{11} で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、 R^{113} 又は R^{113} で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。ここで、 R^{11} は、水素原子、直鎖のC 1-C 6アルキル基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和C 3-C 9化水素基、アラルキル基、アリール基、アロイル基、アロキシ基、C 1-C 6アルキルチオ基、C 1-C 6アルコキシ基又はC 1-C 6アルコキカルボニル基であり、 R^{113} は水素原子、直鎖のC 1-C 6アルキル基、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和C 3-C 9炭化水素基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルコキカルボニル基を示す。

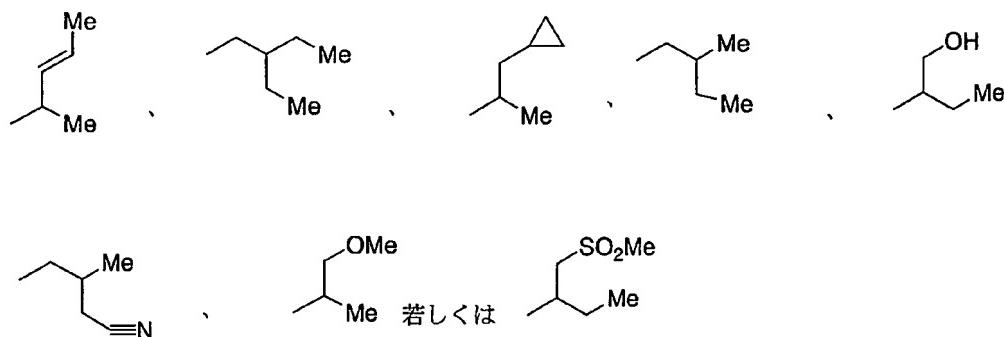
従って、Aとしては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシルメチル基、カルボキシルエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、3-ブロモプロピル基、2-クロロエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロプロピルエチル基、フェネチル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基、フェナシル基、エチルチオメチル基、ナフトイルメチル基、メチルチオエチル基、プロピルチオメチル基、イソプロピルチオエチル基、2-メトキシエチル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、イソプロピルオキシエチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基若しくは2-メチルスルホニルエチル基又は式(X)



(式X)

等で表される基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シアノメチル基、2-ヒドロキシエチル基、

シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、トリフルオロメチル基若しくは2-メトキシエチル基又は式(X I)



式(X I)

等で表される基がより好ましい。

BはR¹⁰で置換されていてもよいR¹²を表す。

BのR¹²としては、フェニル基、ナフチル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、キノリル基、ピリドチアゾリル基、ジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基又はメチレンジオキシフェニル基が挙げられる。

BのR¹²としては、R¹⁰で置換されていてもよい、フェニル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、ベンゾイ

ミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基又はピリドチアゾリル基が好ましく、R¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基がより好ましい。

また、BのR¹⁰としてはR¹¹¹又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。ここで、R¹¹¹及びR¹¹³は前記のAのR¹¹¹又はR¹¹³と同意義である。

Bとしては、例えばフェニル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-チアジアゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-イミダゾリル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、4-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フリル基、3-フリル基、トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、5-(1-メチル)テトラゾリル基、2, 3-エチレンジオキシフェニル基、3, 4-エチレンジオキシフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、5-ベンズトリアゾリル基、5-ベンゾチアゾリル基、6-ベンゾチアゾリル基、[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、4-カルバモイルオキシメチルフェニル基、3-カルバモイルオキシメチルフェニル基、4-メトキシカルボニルメチルフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-(4-

カルバモイル) チアゾリル基、2-(4-カルバモイルオキシ) チアゾリル基、
2-(5-シアノ) チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル) チアゾリル基、
2-(4-カルボキシ) チアゾリル基、2-(4-カルボキシ) チアゾリル基、
2-(5-ブロモ) チアゾリル基、2-(4-エチルチオ) チアゾリル基、2-
(5-トリフルオロメチル) チアゾリル基、2-(4-メトキシメチル) チア
ゾリル基、2-(4-メトキシカルボニル) チアゾリル基、2-(4-メチルス
ルホニル) チアゾリル基、2-(5-カルバモイル) チアジアゾリル基、2-(5
-カルバモイルオキシ) チアジアゾリル基、2-(5-シアノ) チアジアゾリル
基、2-(5-ヒドロキシ) チアジアゾリル基、2-(5-カルボキシ) チアジ
アゾリル基、2-(5-ブロモ) チアジアゾリル基、2-(5-メチルチオ) チ
アジアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) チアジアゾリル基、2-(5
-メトキシメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル) チアジ
アゾリル基、2-(5-メチルスルホニル) チアジアゾリル基、5-(3-カル
ボキシ) チアジアゾリル基、5-(3-ヒドロキシメチル) チアジアゾリル基、
5-(3-カルバモイル) チアジアゾリル基、5-(3-トリフルオロメチル)
チアジアゾリル基、5-(3-メチルチオ) チアジアゾリル基、5-(3-メト
キシメチル) チアジアゾリル基、5-(3-メトキシカルボニル) チアジアゾリ
ル基、5-(3-メチルスルホニル) チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイ
ルオキシ) トリアゾリル基、2-(5-シアノ) トリアゾリル基、2-(5-ヒ
ドロキシメチル) トリアゾリル基、2-(5-カルボキシ) トリアゾリル基、2-
(5-トリフルオロメチル) トリアゾリル基、2-(5-メチルチオ) トリア
ゾリル基、2-(5-メトキシメチル) トリアゾリル基、2-(5-メトキシカ
ルボニル) トリアゾリル基、2-(5-メチルスルホニル) トリアゾリル基、2
-(3-カルバモイル) ピリジル基、2-(3-カルバモイルオキシ) ピリジル
基、2-(4-シアノ) ピリジル基、2-(5-ヒドロキシ) ピリジル基、2-
(4-カルボキシ) ピリジル基、2-(5-トリフルオロメチル) ピリジル基、
2-(4-メチルチオ) ピリジル基、2-(5-メトキシ) ピリジル基、2-(5
-メトキシカルボニル) ピリジル基、2-(4-メチルスルホニル) ピリジル基、
2-(6-カルバモイル) ピリミジニル基、2-(5-カルバモイルオキシ) ピ

リミジニル基、2-(5-シアノ)ピリミジニル基、2-(5-ヒドロキシ)ピリミジニル基、2-(5-カルボキシ)ピリミジニル基、2-(5-トリフルオロメチル)ピリミジニル基、2-(5-エチルチオメチル)ピリミジニル基、2-(5-メトキシ)ピリミジニル基、2-(5-エトキシカルボニル)ピリミジニル基、2-(5-メチルスルホニル)ピリミジニル基、2-(4-カルボキシルメチル)チアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシメチル)チアゾリル基、2-(5-クロロメチル)チアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアゾリル基、3-(5-カルボキシメチル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-カルバモイルオキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-メトキシカルボニルメチル-1, 2, 4-トリアゾール-2-イル基、5-シアノメチル-1, 2, 4-トリアゾール-2-イル基、5-メチルスルホニルメチル-1, 2, 4-トリアゾール-2-イル基、5-メチルスルファニルメチル-1, 2, 4-トリアゾール-2-イル基、2-(5-カルボキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-シアノメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルファニルメチル)チアジアゾリル基又は2-(5-メチルスルファニルメチル)チアジアゾリル基等で表される基が好ましく、フェニル基、2-チアゾリル基、2-チアジアゾリル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-トリアゾリル基、5-テトラゾリル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、4-メチレンジオキシフェニル基、[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3イル基、5-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、4-シアノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキカルボニルメチルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-(5-ヒド

ロキシメチル) -チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) チアゾリル基、2-(4-メトキシメチル) チアゾリル基、2-(5-シアノ) チアジアゾリル基、2-(5-クロロメチル) チアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル) チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシ) チアジアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メトキシメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル) チアジアゾリル基、5-(3-ヒドロキシメチル) チアジアゾリル基、5-(3-トリフルオロメチル) チアジアゾリル基、5-(3-メトキシメチル) チアジアゾリル基、5-(3-メトキシカルボニル) チアジアゾリル基、2-(5-シアノメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルホニルメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルファニルメチル) チアジアゾリル基、2-(5-シアノ) トリアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル) トリアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) トリアゾリル基、2-(5-メトキシメチル) トリアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル) トリアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル) トリアゾリル基、2-(5-シアノメチル) トリアゾリル基、2-(5-メチルスルホニルメチル) トリアゾリル基、2-(4-シアノ) ピリジル基、2-(5-ヒドロキシ) ピリジル基、2-(5-トリフルオロメチル) ピリジル基、2-(5-メトキシカルボニル) ピリジル基、2-(5-ヒドロキシ) ピリミジニル基、2-(5-トリフルオロメチル) ピリミジニル基、2-(5-メトキシ) ピリミジニル基等で表される基がより好ましい。

Dは、R¹⁰で置換されていてもよいR¹²を示す。R¹⁰及びR¹²は、前記定義と同意義である。

DのR¹²としては、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基が好ましく、R¹⁰で置換されていてもよフェニル基、ピリジル基、メチレンジオキシフェニル基又はエチレンジオキシフェニル基がより好ましい。

また、DのR¹⁰としては、R¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基がより好まし

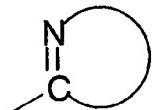
い。ここで、R¹¹¹又はR¹¹³は前記と同意義である。

R²は水素原子、ハロゲン原子又はR¹⁰で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。R²のR¹⁰としては、R¹¹¹又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。R¹¹¹及びR¹¹³は前記と同意義である。

従って、Dとしては、より具体的には、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3, 4-エチレンジオキシフェニル基、2, 3-エチレンジオキシフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-トリル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルオキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-シアノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基、2-メトキシ-4-フルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-メチルスルホニルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェニル基、3-メチルスルホニルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-(4-カルバモイル)ピリジル基、3-(5-トリフルオロメチル)ピリジル基、3-(6-メトキシカルボニル)ピリジル基、3-カルボキシフェニル基、3-カルバモイルオキシメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-シアノメチルフェニル基、4-メチルチオメチルフェニル基、3-メチルスルホニルメチルフェニル基、2-(5-カルボキシ)ピリジル基、3-(5-シアノメチル)ピリジル基、2-(5-メチルチオ)ピリジル基、2-(4-メトキシメチル)ピリジル基又は3-(5-メチルスルホニル)ピリジル基等で挙げられる基が好ましく、例えばフェニル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-トリル基、2-シアノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4

—メチルチオフェニル基、2—フルオロー—4—メチルスルホニルフェニル基、2—メトキシ—4—フルオロフェニル基、2—メトキシフェニル基、3—メトキシフェニル基、2—メチルスルホニルフェニル基、4—フルオロー—2—メチルスルホニルフェニル基、3—メチルスルホニルフェニル基、4—メチルスルホニルフェニル基、3—(5—トリフルオロメチル)ピリジル基、3—(6—メトキシカルボニル)ピリジル基、3—ヒドロキシメチルフェニル基、4—メチルチオメチルフェニル基、3—メチルスルホニルフェニル基、2—(4—メトキシメチル)ピリジル基又は3—(5—メチルスルホニル)ピリジル基等で挙げられる基がより好ましい。

式 (II)



(II)

は、アミド基に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有するR¹⁰で置換されていてもよい、単環の、又は双環のヘテロアリール基を意味する。

上記式 (II) の单環の又は双環のヘテロアリール基としては、例えば2—チアゾリル基、4—チアゾリル基、2—イミダゾリル基、3—イソチアゾリル基、1, 2, 4—チアジアゾール—3—イル基、1, 2, 4—チアジアゾール—5—イル基、1, 3, 4—チアジアゾール—2—イル基、2—トリアゾリル基、2—オキサゾリル基、3—イソキサゾリル基、ピラジニル基、2—ピリジル基、2—ピリミジニル基、3—ピリドー[3, 2-d] [1, 3]チアゾール—2—イル基又は2—ベンゾチアゾリル基等が好ましい。

上記式 (II) のR¹⁰としては、R¹¹²又はR¹¹²で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R¹¹⁴又はR¹¹⁴で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。ここで、R¹¹²は例えば水素原子、カルバモイル基、カルボキシリル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アロイル基、アロキシ基、直鎖のC1—C6アルキル基、C1—C6アルキルチオ基、C1—

C₆アルキルスルフィニル基、C₁—C₆アルキルスルホニル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルコキシカルボニル基又はC₃—C₆シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、R¹¹⁴としては、例えば水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、アリールチオ基、直鎖のC₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルキルチオ基、C₁—C₆アルコキシ基又はC₁—C₆アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

従って、式(I I)としては、より具体的には、例えば2-チアゾリル基、2-イミダゾリル基、3-イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基、2-オキサゾリル基、イソキサゾール-3-イル基、2-ピリジル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-(4-カルバモイル)チアゾリル基、2-(4-カルバモイルオキシ)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアゾリル基、2-(4-ヒドロキシメチル)チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)チアゾリル基、2-(4-カルボキシ)チアゾリル基、2-(5-ブロモ)チアゾリル基、2-(5-クロロ)チアゾリル基、2-(5-クロロ-4-メチル)チアゾリル基、4-(1-メトキシエチル)-チアゾール-2-イル基、2-(4-メトキシメチル)チアゾリル基、2-(4-イソプロピル)チアゾリル基、2-(4-メチル)チアゾリル基、4-(1-ヒドロキシエチル)-チアゾール-2-イル基、2-(4-エチルチオ)チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシカルボニル)チアゾリル基、2-(4-メチルスルホニル)チアゾリル基、4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イル-スルファニルメチル)-チアゾール-2-イル基、4-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イル-スルファニルメチル)-チアゾール-2-イル基、2-(5-カルバモイル)-チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシ)チアジアゾリル基、2-(5-シアノ)チアジアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-カルボキシ)チアジアゾリル基、2-(5-ブロモ)チアジアゾリル基、2-(5-メチルチオ)チアジアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)

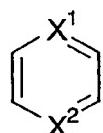
ジアゾールー2-イル基、5-シアノメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基、5-メトキシカルボニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基、5-ヒドロキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基又は5-メトキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基等で表される基が好ましく、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基、1, 2, 4-チアジアゾールー5-イル基、2-ピリジル基、2-(4-カルバモイルオキシ)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)チアゾリル基、2-(4-カルボキシ)チアゾリル基、2-(5-ブロモ)チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシカルボニル)チアゾリル基、2-(4-メチルスルホニル)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアジアゾリル基、2-(5-メチルチオ)チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル)チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルホニル)チアジアゾリル基、5-(3-ヒドロキシメチル)チアジアゾリル基、5-(3-メトキシカルボニル)チアジアゾリル基、5-(3-メトキシメチル)チアジアゾリル基、2-(4-カルバモイルオキシ)ピリジル基、2-(5-シアノ)ピリジル基、2-(5-ヒドロキシメチル)ピリジル基、2-(5-ブロモ)ピリジル基、2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル基、2-(4-メトキシ)ピリジル基、2-(4-メトキシメチル)ピリジル基、2-(4-メトキシカルボニル)ピリジル基、3-ピリドー[3, 2-d] [1, 3]チアゾールー2-イル基、4-(6-シアノ)ピリミジニル基、4-(6-ヒドロキシメチル)ピリミジニル基、4-(5-メトキシメチル)ピリミジニル基、2-(5-クロロメチル)チアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアゾリル基、5-メチルスルホニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基、5-メチルチオメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基又は5-メトキシカルボニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基等で表される基がより好ましい。

R²は水素原子、ハロゲン原子又はR¹⁰で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。R²のR¹⁰としては、R¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい

炭化水素基が好ましく、 R^{113} 又は R^{113} で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。 R^{111} 及び R^{113} は前記と同意義である。

R^2 としては、より具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、フッ素原子、水素原子がより好ましい。

式(I)中の次式(XII)



(XII)

[式中各記号は、前記定義に同じ]

で表される基の X^1 及び X^2 が共にCHである場合、 X^1 が窒素原子であり、かつ X^2 がCHである場合が好ましく、 X^1 及び X^2 がともにCHである場合がより好ましい。

R^1 は、 $-S-(O)p-A$ 、 $-S(O)q-B$ 又は $-O-D$ を示す。

これらのうち、 $-S(O)p-B$ 又は $-O-D$ であることが好ましい。

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子又は R^{10} で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基を示す。これらのうち、水素原子又はハロゲン原子であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

R^2 の C_{1-10} アルキル基としては、C1-C6アルキル基が好ましい。

R^2 のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であることが好ましく、フッ素原子又は塩素原子であることがより好ましい。

本発明に係る式(I)で表されるベンズアミド誘導体としては、例えば2-アミノ-4-フルオロー-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル-N-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロー-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チ

アゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-メチルスルファニル-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-チアゾール-2-イル] ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(2, 5-ジメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル) ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,

4-b] ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(チアゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-フェノキシ-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イル-スルファニルメチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル)ベンズアミド又は2-アミノ-3-フェノキシ-5-(2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド等の化合物が挙げられる。

本発明に係るベンズアミド誘導体は、薬学的に許容される塩として、存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、ク

エン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の溶媒和物、好ましくは水和物として存在してもよい。

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の予防薬として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）とインスリン非依存性糖尿病（NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus）のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

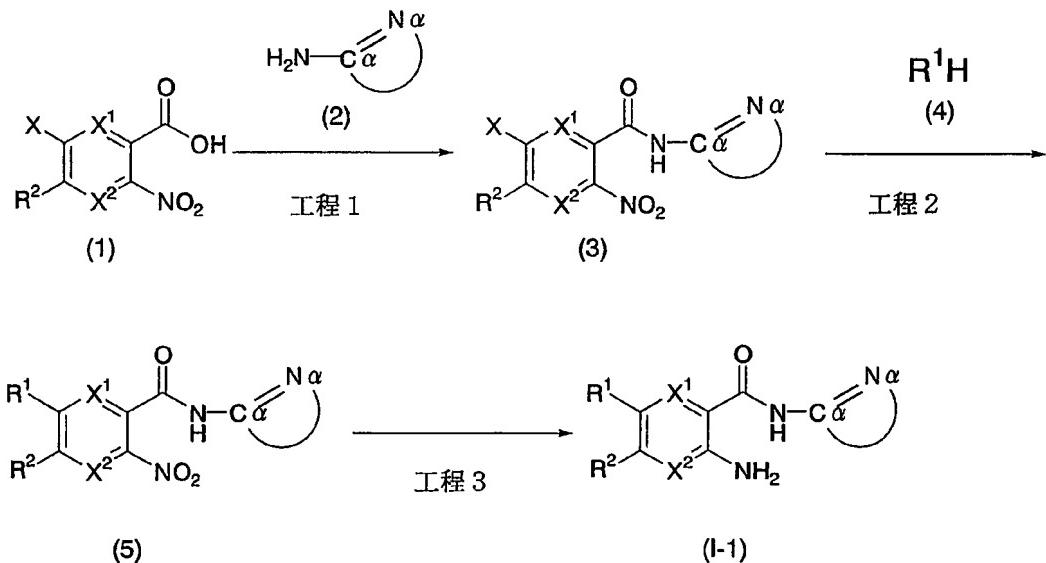
また、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱されている。

本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することがで不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

また、II型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このII型糖尿病に対しても有用である。

以下に本発明化合物の製造方法について説明する。

本発明の化合物(I)は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。なお、本発明の一般式(I)の化合物は、通常の液相における合成のみならず、近年発達の目覚しい例えはコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた合成によっても製造することができる。好ましくは例えは以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程1) 本工程は、カルボン酸化合物(1)又はその反応性誘導体と前記式(I-I)で表されるR¹⁰で置換されていてもよい単環の、又は双環のヘテロアリール基を有するアミノ化合物又はその塩とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。本反応は文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス

(Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、N, N-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-メチル-2-プロモピリジニウムアイオダイド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルfosフオリルクロリド、ジフェニルfosフオリルアジド、N, N'-ジスクシニミジルカルボネート、N, N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はベンゾトリアゾー-1-リル-オキシートリス(ジメチルアミノ)fosフオニウムヘキサフルオロfosフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、N, N-ジシクロヘキシリカルボジイミド又はベンゾトリアゾー-1-リル-オキシートリス(ジメチルアミノ)fosフオニウムヘキサフルオロfosフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。

用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド又は3-ヒドロキシー-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-

1, 2, 3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でも例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。

用いられるアミノ化合物（2）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（1）又はその反応性誘導体1当量に対して、0.02乃至50当量、好ましくは0.2乃至2当量である。ここにおいて、反応性誘導体としては、通常有機化学の分野において用いられる、例えば活性エステル誘導体、活性アミド誘導体等が挙げられる。

用いられるアミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（1）又はその反応性誘導体1当量に対して、1乃至50当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる縮合補助剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（1）又はその反応性誘導体1当量に対して、1乃至50当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常1乃至50当量、好ましくは3乃至5当量である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、例えば不活性有機溶媒であり、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、特に例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミド等が好適である。

反応温度は、-100℃乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0乃至30℃である。

反応時間は、0.5乃至96時間、好ましくは3乃至24時間である。

本工程1で用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、一種又はそれ以上組み合わせて使用することができる。

化合物（3）が保護基を有している場合には、適宜当該保護基を除去することが可能である。当該補助基の除去は、文献記載の方法（プロテクティブ グルー

プス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley&Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程2) 本工程は、上記工程1で得られたアミド化合物(3)と化合物(4)とを反応させることにより化合物(5)を製造する方法である。

本反応においては、反応系中に必要に応じて塩基を加えてもよい。用いられる化合物(4)としては、好ましくはフェノール誘導体又はチオール誘導体が好ましい。該フェノール誘導体又はチオール誘導体としては、例えばフェノール、チオフェノール、チオイミダゾール、チオトリアゾール等が挙げられる。用いられる化合物(4)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常アミノ誘導体(3)1当量に対して、2乃至50当量、好ましくは2乃至5当量である。用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属炭酸塩が好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソブ

ロピルエチルアミン、水素化ナトリウム又は炭酸カリウムが好適である。

用いられる当該塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、アミド化合物（3）1当量に対して通常0乃至50当量、好ましくは2乃至10当量である。該塩基は、必要に応じて一種又は2種以上用いることができる。

用いられる不活性有機溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、水、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（5）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

（工程3）本工程は化合物（5）を還元して、本発明に係る化合物（I-1）を製造する方法である。本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば（1）水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、（2）塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、（3）メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

上記還元反応において用いられる還元剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物（5）1当量に対して通常1乃至50当量、好ましくは2乃至20当量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばメタノール、エタノール、プロパンノール等のア

ルコール類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水或いはこれらの混合溶媒を用いることができる。

反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10乃至100°C程度、好ましくは0乃至50°C程度の反応温度で1乃至20時間程度、好ましくは1乃至5時間程度反応を行う。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

上記各工程の化合物は、各置換基上に保護基を有していてもよい。当該保護基は、各工程において適宜、公知の方法これに準じた方法、又はこれらと常法とを組み合わせた方法により除去することができる。除去の態様は、化合物、反応の種類その他の反応条件により、適宜の除去反応が可能であるが、個別に各保護基を除去する場合、各保護基を同時に除去する場合等が考えられ、当業者が適宜選択可能である。当該保護基としては、例えばヒドロキシ基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシリ基の保護基、アルデヒドの保護基、ケト基の保護基等が挙げられる。また、当該保護基の除去順序は、特に限定されるものではない。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基、例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、これらのうち、特にtert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアラルキル基、例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基、例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、これらのうち、特にニトロベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t* *e* *r* *t*—ブチル基等の低級アルキル基、例えばベンジル基、*p*—メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、これらのうち、特にメチル基、エチル基、*t* *e* *r* *t*—ブチル基、ベンジル基等が好ましい。

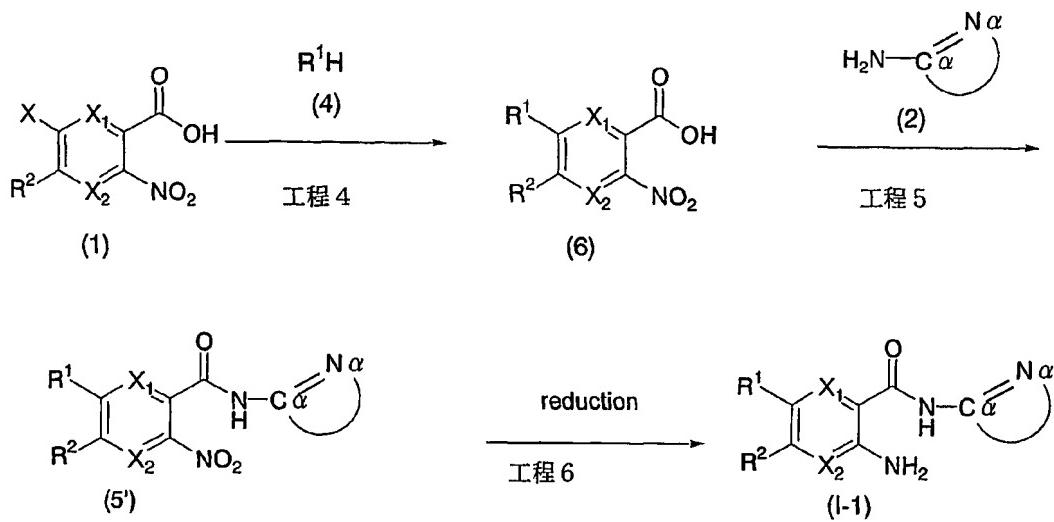
ケト基の保護基としては、例えばジメチルケタール基、1, 3-ジオキシラン基、1, 3-ジオキソラン基、1, 3-ジチアン基、1, 3-ジチオラン基等が挙げられ、これらのうち、ジメチルケタール基、1, 3-ジオキソラン基等がより好ましい。

アルデヒド基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタール基、1, 3-ジオキシラン基、1, 3-ジオキソラン基、1, 3-ジチアン基、1, 3-ジチオラン基等が挙げられ、これらのうちジメチルアセタール基、1, 3-ジオキソラン基等がより好ましい。

本発明に係る化合物を製造するに当たっては、反応を効率よく進行させるために、官能基に保護基を導入する場合もある。これらの保護基の導入は、当業者に適宜選択可能であり、当該保護基の除去は、前記記載のプロテクティブグループス イン オーガニックシンセシス等の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。なお、保護基の除去の順序についても、当業者が適宜選択可能である。

このようにして得られる化合物（I-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

また、本発明に係る化合物である（I-1）は、下記の工程によつても製造することができる。



[式中各記号は前記定義に同じ]

上記工程 4、工程 5 及び工程 6 については、試薬の量、反応溶媒、反応温度等その他の反応条件は、前記工程 2、工程 1 及び工程 3 と同様にして行うことができる。

R^2 に保護基が必要な場合には、前記記載のプロテクティブグループス イン オーガニックシンセシス等の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、当業者が保護基を適宜選択することによって行うことができる。

このようにして得られる化合物 (6)、(5') は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

本発明に係る化合物 (I-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出等により単離精製することができる。

上記工程 1 乃至 6 において、保護基の除去は、当該保護基の種類及び化合物の安定性により異なるが、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス ((Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著 第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより行うことができる。例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、ラネニッケル等を用いる接触還元等により行うことができる。

本発明によって提供されるベンズアミド化合物は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩は、式（I）並びに「発明の実施の形態」述べる。

式（I-1）で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。具体的には、上記（I）並びに（I-1）の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによつても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシリアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

次に一般式（I）で表される本発明に係る化合物が示すグルコキナーゼ活性化作用、それに伴う血糖降下作用及びその試験方法を示す。

一般式（I）で表される本発明の化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法（例えば、ディアベテス（D i a b e t e s）、

第45巻、第1671頁-1677頁、1996年等)又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコースー6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコースー6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコースー6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

このアッセイで使用する recombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTI FLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2 mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol) を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mM グルコースを10μl加え、反応を開始させる(最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の增加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

化合物のGK活性を表す数字として、AC200を用いた。AC200の定義は、DMSOコントロールでのOD値を100%とし、その2倍(200%)にまでOD値を増加させるのに必要な化合物濃度を示す。

GK活性化能の指標としてAC200値を用い、GK活性化能を測定したところ、下記製造例に示した化合物群は10μM以下で200%の活性を示した。

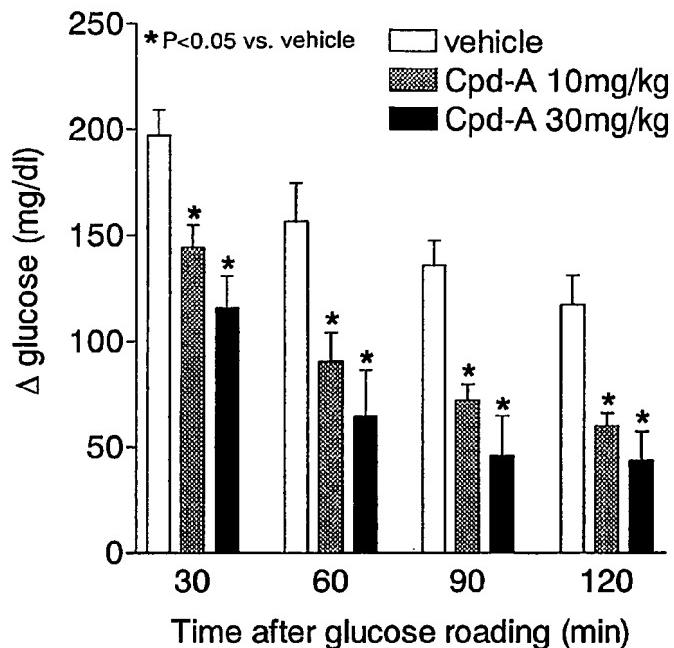
次に一般式(I)で表される上記GK活性化作用を有する本発明の化合物が優れた血糖降下作用を示すことは、例えば以下の試験方法によって実証される。

本発明に含まれる化合物が具体的な血糖降下作用を示すために本発明に包含される製造例 3 3 の化合物を選び、血糖降下作用を調べた。マウスを用いて、糖付加後、該化合物を投与した時の血糖値への影響を調べた。以下にその試験方法及び試験結果を示す。

(試験方法)

自由摂食、摂水条件下で飼育した雄性 I C R マウス（第 8 ~ 1 1 週令、n = 5）を試験前夜から絶食し、尾の先端をわずかにハサミで切り落とし、血液を採取した。その後、グルコースを溶解させた 0. 5 % メチルセルロース溶液に懸濁した化合物を経口投与した。なお、対照群としては、グルコースを溶解させた 0. 5 % メチルセルロース溶液をラットに経口投与した。被検薬剤投与 3 0 分毎に採血を行い、得られた血液から遠心分離を行って血漿を分離した。血漿中の血糖値は市販の測定試薬（デタミナー G L - E （協和メデックス））を用い、グルコースオキシダーゼ法で定量した。また血漿中インスリン濃度は、市販の測定キット（森永生科学研究所）を用い、酵素免疫測定法で定量した。得られた数値は、S t u d e n t T 検定を用いて解析を行い、その統計学的有意差を算出した。その結果を下記の表 1 に示す。

【表 1】



(表1)

上記（表1）において、Cpd-Aは、下記製造例33で挙げられた化合物を示す。

また、本発明に係る化合物が有する血糖降下作用は、上記試験方法に記載した方法の他、文献（Proc. Natl. Acad. Sci. 1995. 92. 3096-3099）に記載の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うこともできる。

製造例1乃至117の化合物は、化合物のGK活性化能の指標としてAC20値を使用して、全て10μM以下で、200%の活性を示した。従って、本発明に係る化合物は、糖尿病の治療及び／又は予防のための医薬として有用である。

以上の結果、一般式（I）で表されるベンズアミド誘導体は、グルコキナーゼを活性化することにより、血糖降下作用を示すので、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、或いは糖尿病の合併症である例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性動脈硬化症、糖尿病性虚血性心疾患等の予防薬として有用である。

また、本発明に係る一般式（I）で表される化合物は、グルコキナーゼ活性化作用を有することから、インシュリン依存性糖尿病だけではなくインシュリン非

依存性糖尿病に対しても有用である。

式（I）で表される新規アミノベンズアミド誘導体は、経口又は非経口的に投与することができる。本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後、投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、アオルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として、製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは座剤等の固形剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤の分野において通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0乃至100重量%、好ましくは1.0乃至60重量%の割合で含有することができる。

本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1乃至100mg/kgを1乃至数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001乃至10mg/kgを1乃至数回に投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下において、製剤例及び製造例により本発明に係る発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例 1

製造例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に混合して、350 μm 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

製剤例 2

製造例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 177 μm の大きさの顆粒剤とした。

製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製した。

製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60 F₂₄₅ (Merck) を、検出法として UV 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) 又は YM C-GELTM ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブルlett

dd : ダブルダブルlett

t : トリプレット

m : マルチプレット

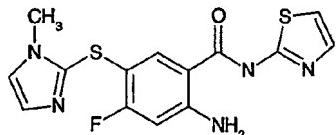
br : ブロード

q : カルテット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

製造例 1



2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

4, 5-ジフルオロー-2-ニトロ安息香酸 1. 00 g (4. 92 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、氷冷下、N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴及びオキザリルクロライド 0. 51 ml (5. 91 mmol) を滴下し、滴下終

了後反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酸クロライドを無色油状物として得た。

2-アミノチアゾール493mg (4.92mmol) の塩化メチレン溶液(10ml)にピリジン0.91ml (9.84mmol) を加えた後、氷冷下、先に得られた酸クロライドの塩化メチレン溶液(5ml)を滴下し、滴下終了後反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に1N-塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をクロロホルムより再結晶し、アミド体923mg (収率: 66%) を淡黄色固体として得た。

得られたアミド体920mg (3.23mmol) のアセトニトリル溶液10.0mlにトリエチルアミン1.35ml (9.68mmol) 及び1-メチル-2-メルカプトチオイミダゾール443mg (3.87mmol) を加え、反応液を一晩加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールより再結晶し、ニトロ体552mg (収率: 45%) を黄色固体として得た。

得られたニトロ体480mg (1.27mmol) のイソプロパノール(20ml)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(2ml)の混液に鉄粉2.4gを加え30分間加熱還流した。反応液をセライト濾過後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=8:1)により精製し、表題化合物270mg (収率: 55%) を白色結晶として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.79 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=11.4Hz), 6.62 (1H, d, J=1.0Hz), 7.00 (1H, d, J=1.3Hz), 7.17 (1H, d, J=1.3Hz), 8.04 (1H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS (m/e) : 350 [M+H]⁺

上記製造例1と同様の方法により、製造例2乃至製造例82の化合物を得た。
以下にこれらの化合物の内、代表例の化合物の分析データを示す。

製造例2



2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 33 (3H, d, J=1. 0Hz), 3. 79 (3H, s), 6. 51 (1H, d, J=11. 4Hz), 6. 62 (1H, d, J=1. 0Hz), 7. 00 (1H, d, J=1. 3Hz), 7. 17 (1H, d, J=1. 3Hz), 8. 04 (1H, d, J=8. 0Hz)
FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]⁺

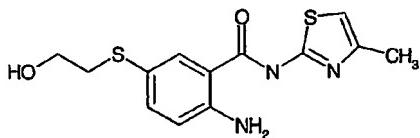
製造例3



2-アミノ-5-メチルスルファニル-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 39 (3H, s), 6. 72 (1H, d, J=8. 5Hz), 6. 97 (1H, d, J=3. 6Hz), 7. 30-7. 37 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=3. 0Hz)
FAB-MS (m/e) : 266 [M+H]⁺

製造例4



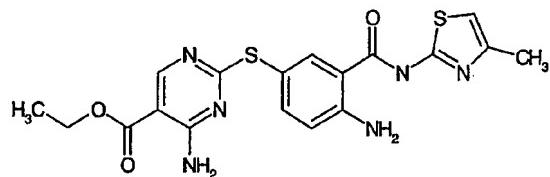
2-アミノ-5-(2-ハイドロキシエタンスルファニル)-N-(4-メチ

ルーチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 30 (3H, d, J=1. 1Hz), 2. 91 (2H, t, J=6. 9Hz), 3. 63 (2H, t, J=6. 9Hz), 6. 64 (1H, d, J=1. 1Hz), 6. 76 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 37 (1H, dd, J=2. 1, 8. 6Hz), 7. 84 (1H, d, J=2. 1Hz)

FAB-MS (m/e) : 310 [M+H]⁺

製造例5



2-アミノ-5-(4-アミノ-5-エトキシカルボニルピリミジン-2-イルスルファニル)-N-(4-メチルアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 34 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 31 (3H, d, J=1. 0Hz), 4. 32 (2H, q, J=7. 2Hz), 6. 63 (1H, s), 6. 85 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 38 (1H, dd, J=2. 2, 8. 7Hz), 7. 94 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 55 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 431 [M+H]⁺

製造例6

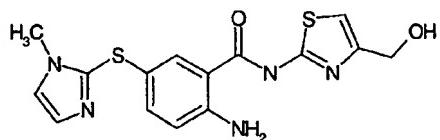


2-アミノ-5-(チアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチル

-チアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 31 (1H, d, J=1. 0 Hz), 6. 63 (1H, s), 6. 88 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 38 (1H, d, J=3. 0 Hz), 7. 48 (1H, dd, J=2. 1, 8. 7 Hz), 7. 62 (1H, d, J=3. 0 Hz), 8. 13 (1H, d, J=2. 1 Hz)
FAB-MS (m/e) : 349 [M+H]⁺

製造例7

2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3. 64 (3H, s), 4. 49 (2H, d, J=6. 0 Hz), 5. 24 (1H, t, J=6. 0 Hz), 6. 74 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=1. 6, 8. 8 Hz), 7. 29 (1H, s), 7. 99 (1H, d, J=1. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]⁺

製造例8

2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 4. 48 (2H, s), 5. 22 (1H, b r), 6. 74 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 92 (2H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 23 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 05 (1H, s)
FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]⁺

製造例9

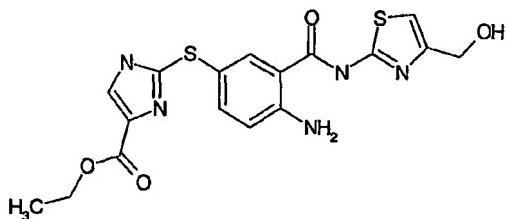


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルフォニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3. 88 (3H, s), 4. 46 (2H, s), 5. 25 (1H, b r), 6. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 02 (1H, s), 7. 40 (1H, s), 7. 52 (1H, s), 7. 62 (1H, d, J=8. 4Hz)

FAB-MS (m/e) : 394 [M+H]⁺

製造例10



2-アミノ-5-(4-エトキカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 33 (3H, t, J=7. 1Hz), 4. 29 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 60 (2H, d, J=0. 9Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 93 (1H, d, J=0. 9Hz),

7. 39 (1H, dd, J=2. 1, 8. 7 Hz), 7. 68-7. 69 (1H, m), 8. 00 (1H, d, J=2. 1 Hz)

FAB-MS (m/e) : 420 [M+H]⁺

製造例 1 1

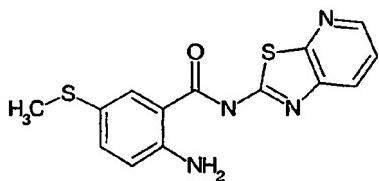


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルフィニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3. 70 (3H, s), 4. 46 (2H, s), 5. 21 (1H, br), 6. 88 (1H, s), 6. 89 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 03 (1H, s), 7. 35 (1H, s), 7. 38 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 14 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 378 [M+H]⁺

製造例 1 2

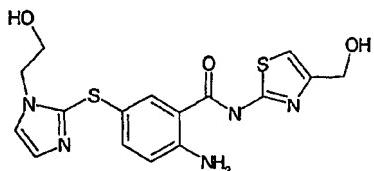


2-アミノ-5-メチルスルファニル-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 39 (3H, s), 5. 84 (2H, br), 6. 74 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 34 (1H, d, J=4. 8 Hz), 7. 38 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4 Hz), 7. 61 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 89 (1H, dd, J=1. 2, 8. 4 Hz), 8. 81 (1H, dd, J=1. 2, 4. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 317 [M+H]⁺

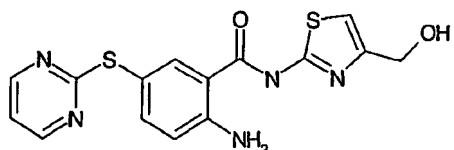
製造例 1 3



2-アミノ-5-(1-ハイドロキシエチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 73 (2H, t, J = 4. 8 Hz), 4. 27 (2H, t, J = 4. 8 Hz), 4. 61 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 04 (1H, s), 7. 27 - 7. 30 (2H, m), 7. 89 (1H, s)
FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

製造例 1 4



2-アミノ-5-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 4. 44 (2H, d, J = 5. 2 Hz), 5. 18 (1H, t, J = 5. 2 Hz), 6. 81 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 87 (1H, s), 7. 04 (2H, br), 7. 16 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 32 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 13 (1H, s), 8. 84 (2H, d, J = 8. 4 Hz)
FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]⁺

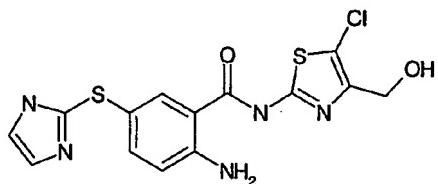
製造例 1 5



2-アミノ-5-(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 31 (3H, t, J=7. 2Hz), 3. 41 (3H, s), 4. 30 (2H, q, J=7. 2Hz), 6. 69 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 88 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 32 (1H, d, J=2. 06Hz), 7. 40 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 4Hz), 7. 74 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=2. 0Hz)
FAB-MS (m/e) : 468 [M+H]⁺

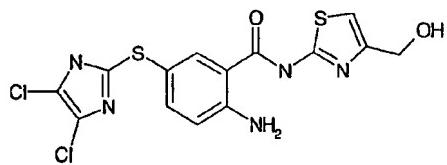
製造例 1 6



2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-5-クロロチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 56 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 05 (2H, s), 7. 34 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 8Hz), 7. 95 (1H, d, J=2. 0Hz)
FAB-MS (m/e) : 382 [M+H]⁺

製造例 1 7

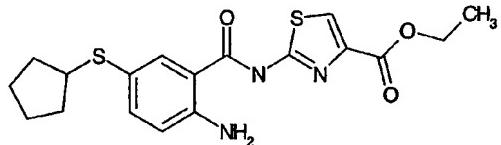


2-アミノ-5-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イルスルファンイル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 60 (2H, s), 6. 79 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 37 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 95 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 416 [M+H]⁺

製造例 18

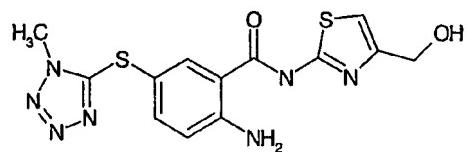


2-アミノ-5-シクロペンチルスルファンイル-N-(4-エトキシカルボニル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 35 (3H, t, J = 6. 0 Hz), 1. 49 - 1. 92 (8H, m), 3. 29 - 3. 33 (1H, m), 4. 34 (2H, q, J = 6. 0 Hz), 5. 89 (2H, s), 6. 66 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 38 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 7. 58 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 87 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

製造例 19

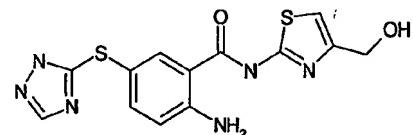


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 03 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 43 (1H, dd, J = 2. 4 Hz, 8. 8 Hz), 8. 01 (1H, d, J = 2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]⁺

製造例 2 0

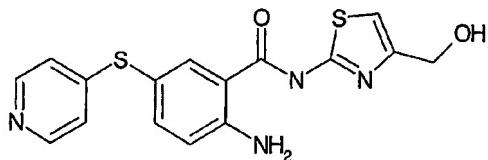


2-アミノ-5-(2H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 60 (2H, s), 6. 81 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 42 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 27 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 349 [M+H]⁺

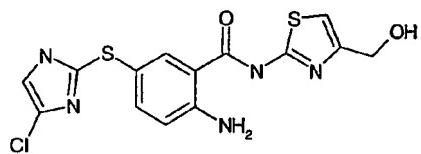
製造例 2 1



2-アミノ-5-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 57 (1H, s), 6. 91 – 6. 94 (2H, m), 7. 04 (2H, d, J = 4. 8 Hz), 7. 40 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 23 (2H, d, J = 4. 8 Hz)
FAB-MS (m/e) : 359 [M+H]⁺

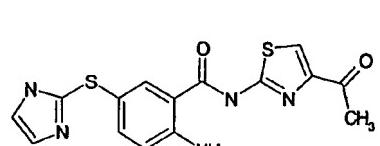
製造例 2 2



2-アミノ-5-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 60 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 37 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 97 (1H, s)
FAB-MS (m/e) : 382 [M+H]⁺

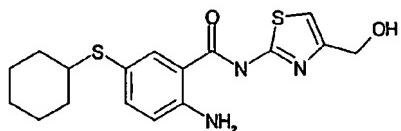
製造例 2 3



2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 2. 52 (3H, s), 6. 74 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 16 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 13 (2H, s)
 FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]⁺

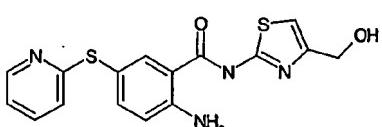
製造例 2 4



2-アミノ-5-シクロヘキルスルファニル-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1. 10-1. 30 (6H, br s), 1. 60-1. 75 (2H, br s), 1. 80-1. 90 (2H, br s), 2. 90-3. 00 (1H, br s), 4. 47 (2H, s), 5. 20-5. 22 (1H, br s), 6. 71 (1H, dd, J = 2. 8 Hz, 8. 8 Hz), 6. 91 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 93 (1H, s)
 FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]⁺

製造例 2 5



2-アミノ-5-(ピリジン-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4. 57 (2H, s), 6. 80-6. 92 (3H, m), 7. 08 (1H, dt, J = 5. 0, 7. 6 Hz), 7. 42 (1H, d, J = 1. 6, 8. 0 Hz), 7. 59 (1H, dt, J = 2. 0, 7. 6 Hz), 8. 01 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 31 (1H, d, J = 5.

0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 359 [M+H]⁺

製造例 2 6



2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-[1-ハイドロキシ-1-メチル-エチル]-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 56 (6H, s), 6. 74 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 87 (1H, s), 7. 05 (2H, s), 7. 33 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 97 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]⁺

製造例 2 7

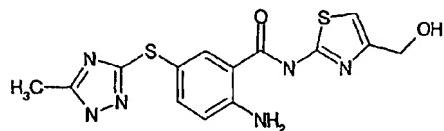


2-アミノ-5-(5-メチル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 66 (3H, s), 4. 63 (1H, s), 6. 86 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 51 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 4 Hz), 8. 09 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

製造例 2 8

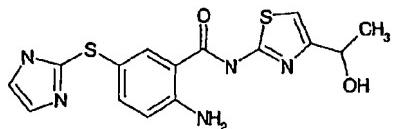


2-アミノ-5-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 36 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 79 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 40 (1H, dd, J=1. 6Hz, 8. 8Hz), 7. 98 (1H, d, J=1. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 363 [M+H]⁺

製造例 29

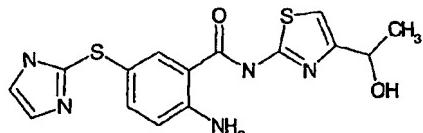


2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-[4-(1-ハイドロキシエチル)-2-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 50 (3H, d, J=6. 8Hz), 4. 85 (1H, q, J=6. 8Hz), 6. 76 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 89 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, J=1. 5, 8. 8Hz), 7. 96 (1H, d, J=1. 5Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]⁺

製造例 30



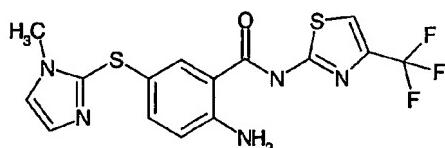
2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-5-イルスルファニル)-N-[4-

- (1-ハイドロキシエチル) -チアゾール-2-イル] ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 50 (3H, d, J = 6. 8 Hz), 4. 85 (1H, q, J = 6. 8 Hz), 6. 76 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 89 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, J = 1. 5, 8. 8 Hz), 7. 96 (1H, d, J = 1. 5 Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]⁺

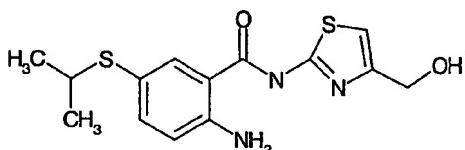
製造例 3 1

2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルスルファニル)-N-(4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 75 (3H, s), 6. 75 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 02 (1H, s), 7. 19 (1H, s), 7. 29 (1H, dd, J = 1. 2, 8. 8 Hz), 7. 64 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 1. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 400 [M+H]⁺

製造例 3 2

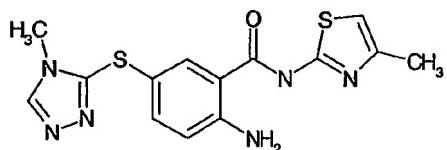
2-アミノ-5-(1-メチルエチル) -スルファニル-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 21 (6H, d, J = 6. 8 Hz), 3. 14 - 3. 18 (1H, m), 4. 59 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 4

H z) , 7. 83 (1H, d, J=2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 324 [M+H]⁺

製造例 3 3

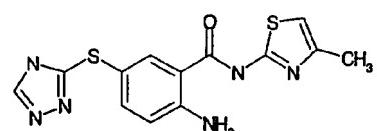


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 32 (3H, d, J=1. 0 Hz) , 3. 71 (3H, s) , 6. 62 (1H, d, J=1. 0 Hz) , 6. 78 (1H, d, J=8. 7 Hz) , 7. 36 (1H, dd, J=2. 2, 8. 7 Hz) , 8. 00 (1H, d, J=2. 2 Hz) , 8. 50 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]⁺

製造例 3 4

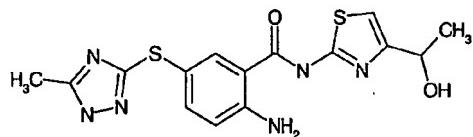


2-アミノ-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 28 (3H, d, J=1. 0 Hz) , 6. 59 (1H, d, J=1. 0 Hz) , 6. 75 (1H, d, J=8. 6 Hz) , 7. 36 (1H, dd, J=2. 2, 8. 6 Hz) , 7. 97 (1H, d, J=2. 2 Hz) , 8. 22 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 333 [M+H]⁺

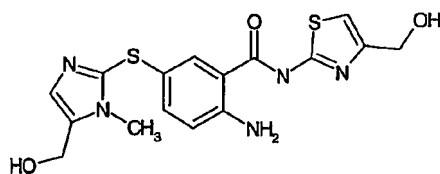
製造例 3 5



2-アミノ-5-(5-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-[4-(1-ヒドロキシエチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 50 (3H, d, J=6. 6Hz), 2. 37 (3H, s), 4. 84 (1H, q, J=6. 6Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 89 (1H, s), 7. 40 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 4Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 0Hz)
FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]⁺

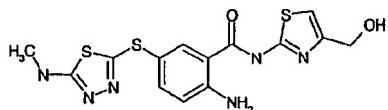
製造例 3 6



2-アミノ-5-(2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-イミダゾール-3-イルスルファニル)-N-(4ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 75 (3H, s), 4. 55 (2H, s), 4. 60 (2H, d, J=0. 8Hz), 6. 74 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 92 (1H, s), 6. 99 (1H, s), 7. 27 (1H, dd, J=2. 1, 8. 7Hz), 7. 90 (1H, d, J=0. 8Hz)
FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

製造例 3 7

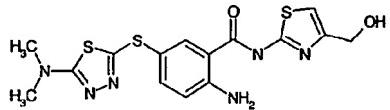


2-アミノ-5-(5-メチルアミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2. 90 (3H, s), 4. 59 (2H, s), 6. 84 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 46 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 395 [M+H]⁺

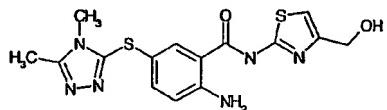
製造例 3 8



2-アミノ-5-(5-ジメチルアミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.05 (6H, s), 4.59 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0 Hz)
FAB-MS (m/e) : 409 [M+H]⁺

製造例 3 9



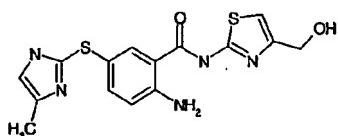
2-アミノ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルースルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルーチアゾール-2-イ

ル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 42 (3H, s), 3. 62 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 37 (1H, dd, J=2. 1, 8. 8Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 1Hz)

FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]⁺

製造例4 0

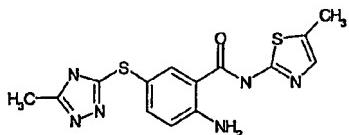


2-アミノ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 00 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 74 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 32 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 4Hz), 7. 93 (1H, d, J=2. 0Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]⁺

製造例4 1



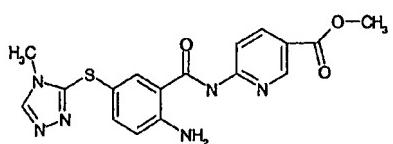
2-アミノ-5-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 35 (3H, s), 2. 38 (3H, d, J=1. 1Hz), 6. 77 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 09 (1H, d, J=1. 1Hz), 7. 38 (1H, dd, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 9

7 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]⁺

製造例4 2

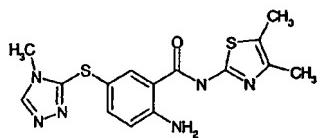


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(5-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 72 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 6. 79 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 38 (1H, dd, J = 2. 1, 8. 7 Hz), 7. 96 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 30-8. 32 (2H, m), 8. 51 (1H, s), 8. 91-8. 93 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 385 [M+H]⁺

製造例4 3

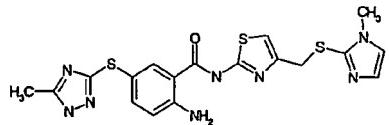


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 17 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 3. 58 (3H, s), 6. 75 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 26 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 6 Hz), 8. 09 (1H, d, J = 2. 2 Hz) 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 361 [M+H]⁺

製造例4 4

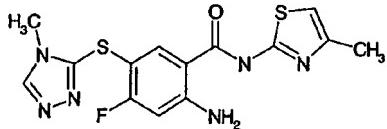


2-アミノ-5-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 38 (3H, s), 3. 47 (3H, s), 4. 10 (2H, s), 6. 54 (1H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 04 (1H, d, J = 1. 2 Hz), 7. 13 (1H, d, J = 1. 2 Hz), 7. 40 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 98 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 459 [M+H]⁺

製造例4 5

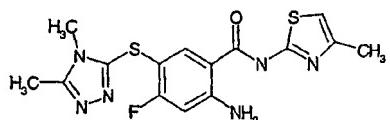


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 32 (3H, s), 3. 77 (3H, s), 6. 56 (1H, d, J = 11. 6 Hz), 6. 62 (1H, s), 8. 13 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 51 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 365 [M+H]⁺

製造例4 6

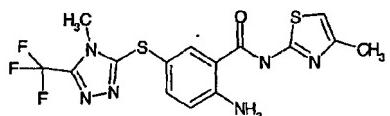


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 33 (3H, s), 2. 43 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 6. 54 (1H, d, J = 11. 6 Hz), 6. 62 (1H, s), 8. 11 (1H, d, J = 7. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 379 [M+H]⁺

製造例 4 7

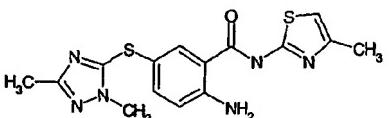


2-アミノ-5-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 16 (3H, s), 3. 68 (3H, s), 6. 47 (1H, s), 6. 63 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 35 (1H, dd, J = 1. 2 Hz, 9. 2 Hz), 7. 87 (1H, d, J = 1. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 415 [M+H]⁺

製造例 4 8



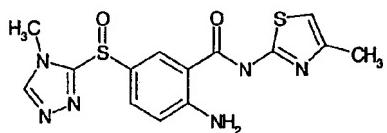
2-アミノ-5-(2, 5-ジメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-

—イルースルファニル) —N— (4—メチル—チアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 25 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6. 64 (1H, s), 6. 79 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 8. 00 (1H, d, J=2. 0Hz)

FAB-MS (m/e) : 361 [M+H]⁺

製造例49

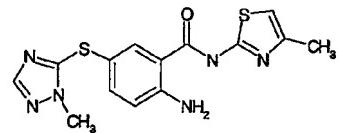


2—アミノ—5—(4—メチル—4H—[1, 2, 4]トリアゾール—3—イル—スルフィニル) —N— (4—メチル—チアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 32 (3H, d, J=0. 8Hz), 3. 81 (3H, s), 6. 62 (1H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 54 (1H, dd, J=2. 2, 8. 9Hz), 8. 26 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 363 [M+H]⁺

製造例50



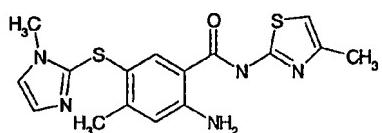
2—アミノ—5—(2—メチル—2H—[1, 2, 4]トリアゾール—3—イル—スルファニル) —N— (4—メチル—チアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 21 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6.

0.1 (2H, br), 6.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]⁺

製造例 5 1

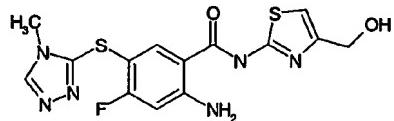


2-アミノ-4-メチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.93 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]⁺

製造例 5 2

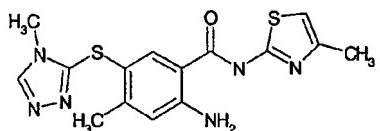


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.78 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.58 (1H, d, J_{H-F}=11.4 Hz), 6.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, J_{H-F}=7.7 Hz), 8.52 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 381 [M+H]⁺

製造例 5 3

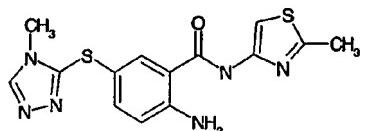


2-アミノ-4-メチル-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 32 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 71 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 73 (1H, s), 8. 02 (1H, s), 8. 48 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 361 [M+H]⁺

製造例 5 4

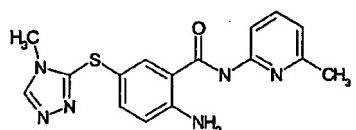


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 65 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 6. 77 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 36 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 51 (1H, s), 7. 89 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 52 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]⁺

製造例 5 5



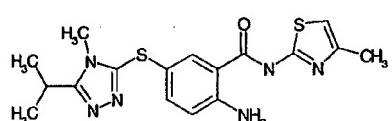
2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-ピリジン-2-イル)ベンズアミドの調製

—スルファニル) —N— (6—メチルピリジン-2—イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 47 (3H, s), 3. 73 (3H, s), 6. 78 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 01 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 36 (1H, dd, J=2. 2, 8. 7Hz), 7. 69 (1H, t, J=7. 7Hz), 7. 94 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 96 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 51 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 341 [M+H]⁺

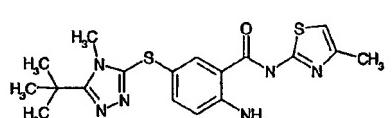
製造例 5 6



2—アミノ—5—(5—イソプロピル—4—メチル—4H—[1, 2, 4]トリ
アゾール—3—イル—スルファニル) —N— (4—メチル—チアゾール—2—イ
ル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 32 (6H, d, J=6. 9Hz), 2. 32 (3H, s), 3. 09—3. 13 (1H, m), 3. 65 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 77 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 35 (1H, dd, J=2. 2, 8. 7Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 2Hz)
FAB-MS (m/e) : 389 [M+H]⁺

製造例 5 7

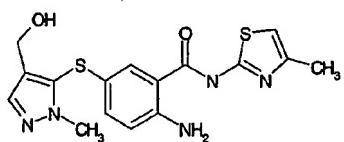


2—アミノ—4—フルオロ—5—(5—tert—ブチル—4—メチル—4H—
[1, 2, 4]トリアゾール—3—イル—スルファニル) —N— (4—メチル—
チアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1. 43 (9H, s), 2. 33 (3H, d, J = 1. 0 Hz), 3. 83 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 35 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 7 Hz), 8. 00 (1H, d, J = 2. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 403 [M+H]⁺

製造例 5 8

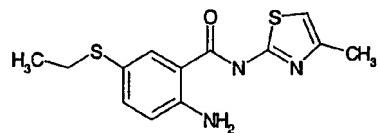


2-アミノ-5-(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 32 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 4. 61 (2H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 73 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 18 (1H, d, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 7. 58 (1H, s), 7. 81 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]⁺

製造例 5 9

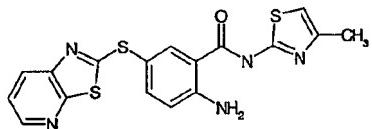


2-アミノ-5-エチルスルファニル-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 18 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 20 (3H, s), 2. 69 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 6. 53 (1H, s), 6. 67 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 34 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 294 [M+H]⁺

製造例 6 0



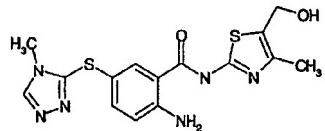
2-アミノ-5-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-スルファニル)

-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 28 (3H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 93 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 44 (1H, dd, J = 4. 8, 8. 4 Hz), 7. 53 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 8. 07 (1H, dd, J = 1. 6, 8. 4 Hz), 8. 19 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 37 (1H, dd, J = 1. 6, 4. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 400 [M+H]⁺

製造例 6 1



2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル

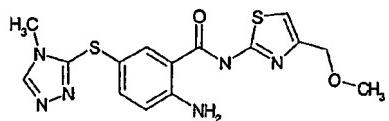
-スルファニル)-N-(5-ヒドロキシメチル-4-メチル-チアゾール-2

-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 29 (3H, s), 3. 71 (3H, s), 4. 66 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 36 (1H, dd, J = 1. 9, 8. 8 Hz), 8. 00 (1H, d, J = 1. 9 Hz), 8. 50 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]⁺

製造例 6 2

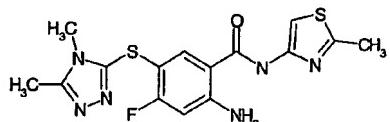


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 40 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 4. 46 (2H, s), 6. 80 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 39 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 99 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 51 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]⁺

製造例 6 3

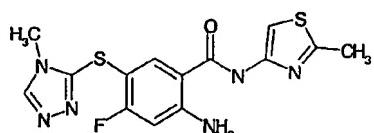


2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 42 (3H, s), 2. 65 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 6. 53 (1H, d, J = 11. 2 Hz), 7. 49 (1H, s), 7. 99 (1H, d, J = 7. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 379 [M+H]⁺

製造例 6 4



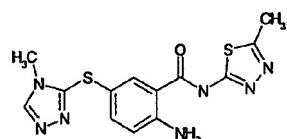
2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾ

ールー 3-イルースルファニル) -N- (2-メチルチアゾール-4-イル)
ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 65 (3H, s), 3. 77 (3H, s), 6. 54 (1H, d, J=11. 2Hz), 7. 49 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 49 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 365 [M+H]

製造例 6 5

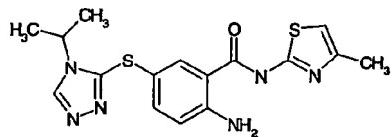


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル) -N-(5-メチル-2-イソプロピル-2H-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 68 (3H, s), 3. 71 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 39 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 8. 06 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 51 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]⁺

製造例 6 6



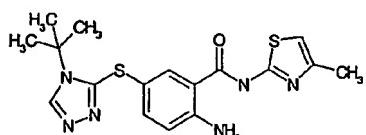
2-アミノ-5-(4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル) -N-(4-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 47 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 33 (3H, s), 4. 62 (1H, sep, J=6. 8Hz), 6. 00 (2H, br), 6. 55 (1H, s), 6. 69 (1H, d, J=8. 4Hz), 7.

4.4 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.26 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 375 [M+H]⁺

製造例 6 7

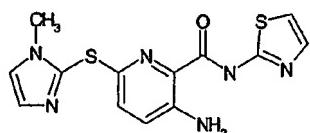


2-アミノ-5-(4-tert-ブチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.74 (9H, s), 2.32 (3H, s), 5.98 (2H, br), 6.53 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.22 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 389 [M+H]⁺

製造例 6 8

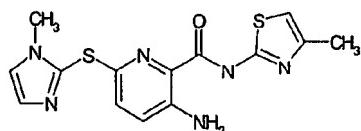


3-アミノ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-2-ピリジン-2-カルボン酸-チアゾール-2-イル-アミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.75 (3H, s), 5.94 (2H, br, s), 6.95 - 7.05 (3H, m), 7.21 (1H, br, s), 7.28 (1H, br, s), 7.51 (1H, d, J = 3.9 Hz)

FAB-MS (m/e) : 333 [M+H]⁺

製造例 6 9

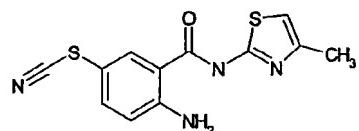


3-アミノ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-
ピリジン-2-カルボン酸-(4-メチルチアゾール-2-イル)-アミド
の調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 39 (3H, s), 3. 73 (3H, s), 5. 93 (2H, br. s), 6. 56 (1H, s), 6. 91-7. 00 (2H, m), 7. 16 (1H, br. s), 7. 24 (1H, br. s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]⁺

製造例 7 0

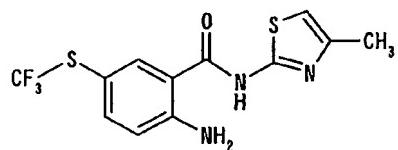


2-アミノ-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 32 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 87 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 47 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8 Hz), 8. 08 (1H, d, J=2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 291 [M+H]⁺

製造例 7 1



2-アミノ-5-トリフルオロメチルスルファニル-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-ベンズアミドの調製

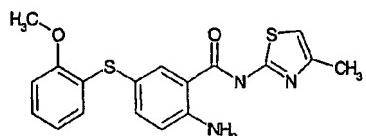
¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 06 (3H, s), 6. 58 (1H, s), 7.

5.4 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0 Hz),

7.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.20 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 319 [M+H]⁺

製造例72

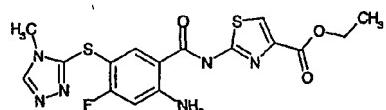


2-アミノ-5-(2-メトキシフェニルスルファニル)-N-(4-メチル-1-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.26-2.33 (3H, m), 3.90 (3H, s), 5.94 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.72-6.86 (4H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.69 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 372 [M+H]⁺

製造例73

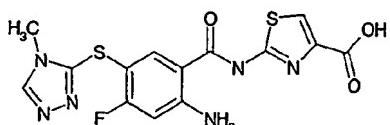


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-エトキシカルボニル-1-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.64 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.65 (1H, d, J_{H-F}=11.6 Hz), 7.29 (2H, br s), 8.09 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 423 [M+H]

製造例 7 4

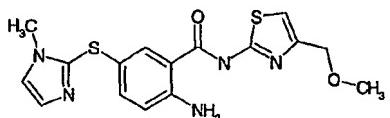


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-カルボキシルーチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 81 (3H, s), 6. 62 (1H, d, $J_{\text{H}-\text{F}}=11.0\text{ Hz}$), 8. 00 (1H, s), 8. 21 (1H, d, $J_{\text{H}-\text{F}}=4.8\text{ Hz}$), 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 395 [M+H]

製造例 7 5

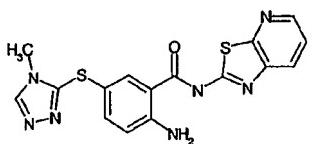


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 45 (3H, s), 3. 70 (3H, s), 4. 47 (2H, s), 5. 82-5. 86 (2H, brs), 6. 64 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6. 87 (1H, s), 6. 96 (1H, s), 7. 06 (1H, s), 7. 37 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}, 8.8\text{ Hz}$), 7. 88 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]⁺

製造例 7 6

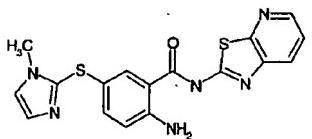


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3. 59 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 30 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 47 (1H, br), 8. 07 (1H, br), 8. 16 (1H, s), 8. 44 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 384 [M+H]⁺

製造例 7 7



2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 6. 79 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 07 (1H, br), 7. 24 (1H, br), 7. 32 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 7. 49 (1H, dt, J = 4. 8, 8. 0 Hz), 8. 02 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 43 (1H, d, J = 4. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 383 [M+H]⁺

製造例 7 8

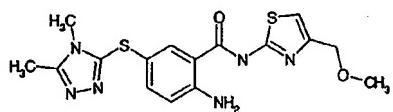


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3. 62 (3H, s), 6. 64 (1H, d, J=12. 0 Hz), 7. 47 (1H, br), 8. 05 (1H, br), 8. 33 (1H, d, J=8. 7 Hz), 8. 44 (1H, br), 8. 55 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 402 [M+H]⁺

製造例 7 9

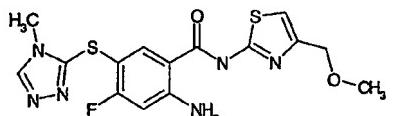


2-アミノ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 41 (3H, s), 3. 39 (3H, s), 3. 61 (3H, s), 4. 45 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 36 (1H, dd, J=2. 4 Hz, 8. 8 Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 391 [M+H]⁺

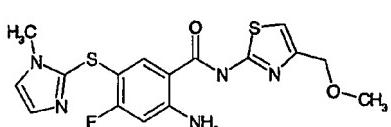
製造例 8 0



2-アミノ-4-フルオロ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3. 14 (3H, s), 3. 60 (3H, s), 4. 38 (2H, s), 6. 61 (1H, d, J=12Hz), 7. 06 (1H, s), 7. 18-7. 30 (2H, br s), 8. 24 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 54 (1H, s)
 FAB-MS (m/e) : 395 [M+H]⁺

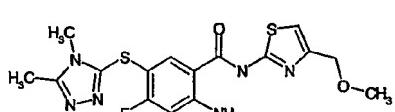
製造例8 1



2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3. 42 (3H, s), 3. 76 (3H, s), 4. 44 (2H, s), 6. 08-6. 18 (2H, br s), 6. 35 (1H, d, J=10. 4Hz), 6. 84 (1H, s), 6. 93 (1H, s), 7. 02 (1H, s), 8. 05 (1H, d, J=7. 6Hz)
 FAB-MS (m/e) : 394 [M+H]⁺

製造例8 2



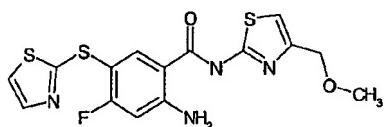
2-アミノ-4-フルオロ-5-(4,5ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 40 (3H, s), 3. 40 (3H, s), 3. 59 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 20-6. 28 (2H, br s), 6. 30 (1H, d, J=10. 8Hz), 6. 80 (1H, s), 8. 10 (1

H, d, J = 7. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 409 [M+H]⁺

製造例 8 3

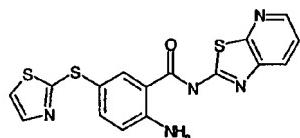


2-アミノ-5-(チアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3. 43 (3H, s), 4. 45 (2H, s), 6. 24-6. 30 (2H, br s), 6. 51 (1H, d, J = 10. 8 Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 19 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 65 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 92 (1H, d, J = 6. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 397 [M+H]⁺

製造例 8 4

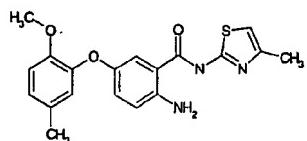


2-アミノ-5-(チアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 6. 92 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 40 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 7. 45-7. 49 (1H, m), 7. 53 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 63 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 8. 08 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 22 (1H, s), 8. 43 (1H, d, J = 4. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 386 [M+H]⁺

製造例 8 5



2-アミノ-5-(2-メトキシ-5-メチルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

5-フルオロー-2-ニトロ-安息香酸 7. 84 g (42. 4 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に、氷冷下、3滴の N, N-ジメチルホルムアミド 及びオキザリルクロライド 4. 07 ml (46. 6 mmol) を滴下し、滴下終了後反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酸クロライドを無色油状物として得た。

2-アミノチアゾール 5. 80 g (50. 8 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) にトリエチルアミン 7. 00 ml (50. 8 mmol) を加えた後、氷冷下、先に得られた酸クロライドの塩化メチレン溶液 (30 ml) を滴下し、滴下終了後反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に 1 N-塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、アミド体 7. 20 g (収率 : 60%) を淡黄色固体として得た。

得られたアミド体 200 mg (0. 71 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に炭酸カリウム 982 mg (7. 11 mmol) 及び 2-メトキシ-5-メチルフェノール 982 mg (7. 11 mmol) を加え、反応液を 100 度で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル = 2 : 1) により精製し、ニトロ体 278 mg (収率 : 98%) を黄色固体として得た。

得られたニトロ体 247 mg (0. 62 mmol) のイソプロパノール (5 ml) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (0. 5 ml) の混液に鉄粉 2. 0 g を加え 30 分間加熱還流した。反応液をセライト濾過後、減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチルエ斯特と水を添加し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

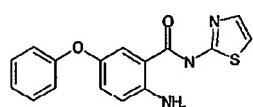
サン：酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、表題化合物191mg(収率:84%)を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.46 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.66 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8.9Hz), 6.88 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.11 (1H, d, J=2.6Hz)

ESI-MS (m/e) : 370 [M+H]⁺

上記製造例83と同様にして、製造例84乃至製造例117の化合物を得た。

製造例86

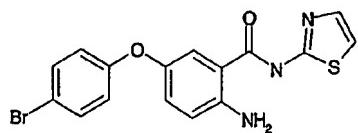


2-アミノ-5-フェノキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ: 5.53 (2H, br), 6.76 (1H, d, J=8.9Hz), 6.83-6.87 (3H, m), 7.01 (1H, t, J=7.3Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=2.3Hz), 11.61 (1H, br)

FAB-MS (m/e) : 312 [M+H]⁺

製造例87



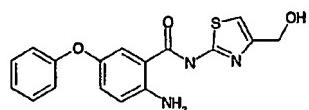
2-アミノ-5-(4-プロモフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ: 5.60 (2H, br), 6.75-6.82 (3

H, m), 6.96 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.6, 8.3 Hz), 7.37-7.84 (4H, m)

FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

製造例 8 8

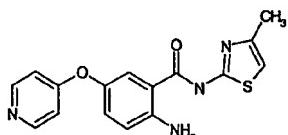


2-アミノ-5-フェノキシ-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 4.38 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.14 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.53 (2H, br), 6.76 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.83-6.87 (2H, m), 7.01 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.3, 8.9 Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=2.3 Hz), 11.61 (1H, br)

FAB-MS (m/e) : 342 [M+H]⁺

製造例 8 9

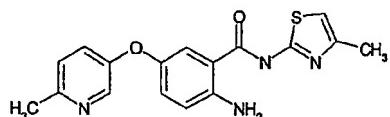


2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル-オキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2.32 (3H, d, J=1.0 Hz), 6.44 (1H, s), 6.55 (2H, d, J=7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 327 [M+H]⁺

製造例 9 0

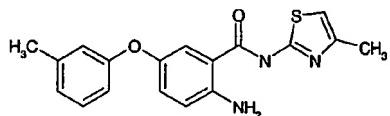


2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-5-イル-オキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2. 29 (3H, d, J=1. 0Hz), 2. 47 (3H, s), 6. 62 (1H, d, J=1. 0Hz), 6. 85 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 04 (1H, dd, J=2. 7, 8. 9Hz), 7. 21-7. 28 (2H, m), 7. 48 (1H, d, J=2. 7Hz), 8. 10 (1H, d, J=2. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 341 [M+H]⁺

製造例 9 1

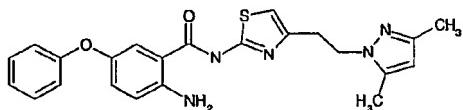


2-アミノ-5-(3-メチルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 32 (6H, s), 6. 53 (3H, d, J=1. 0Hz), 6. 71-6. 77 (3H, m), 6. 86-6. 89 (1H, m), 7. 08 (1H, dd, J=2. 7, 8. 9Hz), 7. 16-7. 21 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 340 [M+H]⁺

製造例 9 2

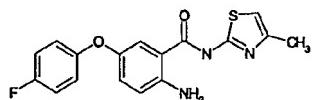


2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-エチル]-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 99 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 3. 09 (2H, m), 4. 21 (2H, m), 5. 70 (1H, s), 6. 43 (1H, s), 6. 76 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 6. 92 (1H, b r. d, J = 7. 5 Hz), 7. 08 (2H, m), 7. 22 (1H, b r. s), 7. 25 - 7. 38 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 434 [M+H]⁺

製造例 9 3

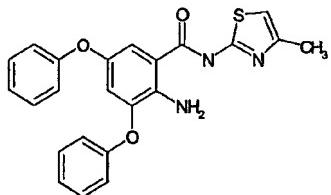


2-アミノ-5-(4-フルオロフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 14 (3H, s), 5. 53 (2H, s), 6. 51 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 6. 78 - 6. 83 (2H, m), 6. 93 - 6. 97 (2H, m), 7. 03 - 7. 06 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 344 [M+H]⁺

製造例 9 4

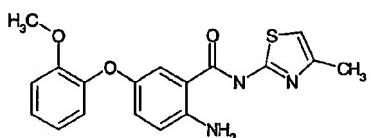


2-アミノ-3,5-ジフェノキシ-N-(4-メチルチアゾール-2-イ

ル) ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 31 (3H, d, J = 0. 9 Hz), 6. 53 (1H, d, J = 0. 9 Hz), 6. 76 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 6. 88 (2H, dd, J = 1. 0, 7. 7 Hz), 6. 91 – 7. 38 (9H, m)
FAB-MS (m/e) : 418 [M+H]⁺

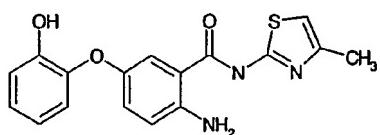
製造例 9 5



2-アミノ-5-(2-メトキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 25 – 2. 27 (3H, m), 3. 86 (3H, s), 6. 51 (1H, s), 6. 73 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 6. 80 – 6. 90 (2H, m), 7. 04 – 7. 10 (4H, m)
FAB-MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

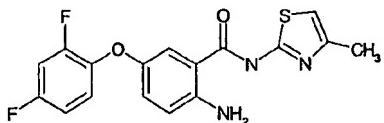
製造例 9 6



2-アミノ-5-(2-ヒドロキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 27 (3H, s), 5. 53 (1H, br), 6. 52 (1H, s), 6. 18 – 6. 21 (3H, m), 6. 94 – 7. 06 (3H, m), 7. 14 (1H, s)
FAB-MS (m/e) : 342 [M+H]⁺

製造例 9 7

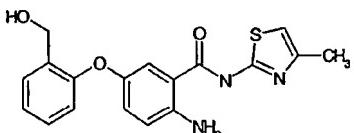


2-アミノ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.15 (3H, s), 5.51 (1H, br), 6.51 (1H, d, J=1.0Hz), 6.71-6.93 (4H, m), 7.00-7.09 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]⁺

製造例98

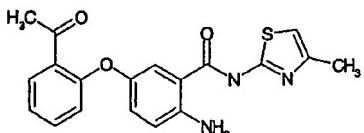


2-アミノ-5-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.20 (3H, d, J=1.0Hz), 4.73 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=1.0Hz), 6.67 (1H, d, J=1.1, 8.1Hz), 6.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.01-7.16 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=2.6Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.6, 7.5Hz)

FAB-MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

製造例99

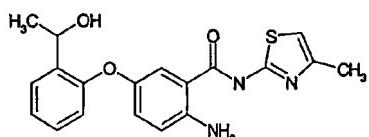


2-アミノ-5-(2-アセチルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 16 (3H, s) , 2. 61 (3H, s) , 5. 63 (2H, br s) , 6. 50 (1H, s) , 6. 72 (1H, d, J = 8. 4Hz) , 6. 78 (1H, d, J = 8. 4Hz) , 7. 04 - 7. 11 (2H, m) , 7. 20 (1H, s) , 7. 27 - 7. 37 (1H, m) , 7. 79 (1H, dd, J = 7. 7, 1. 8Hz)

FAB-MS (m/e) : 368 [M+H]

製造例 100

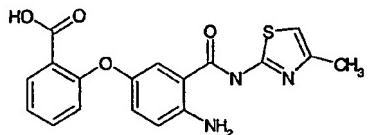


2-アミノ-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 56 (3H, d, J = 6. 6Hz) , 2. 27 (3H, s) , 4. 59 (2H, br s) , 5. 21 (1H, q, J = 6. 6Hz) , 6. 52 (1H, s) , 6. 71 (1H, d, J = 8. 6Hz) , 6. 75 (1H, d, J = 8. 6Hz) , 7. 04 - 7. 11 (2H, m) , 7. 14 - 7. 18 (1H, m) , 7. 21 (1H, d, J = 2. 9Hz) , 7. 50 (1H, d, J = 7. 3Hz)

FAB-MS (m/e) : 370 [M+H]

製造例 101



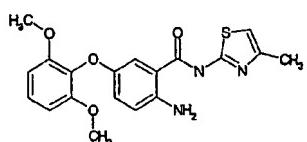
2-アミノ-5-(2カルボキシフェノキシ)-4-メチルチアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 2. 25 (3H, s) , 6. 73 (1H, s) , 6. 81 (1H, d, J = 8. 9Hz) , 6. 82 (1H, d, J = 7. 6Hz) ,

7. 00 (1H, dd, J = 2. 6, 8. 9 Hz), 7. 07–7. 12 (1H, m), 7. 39–7. 42 (1H, m), 7. 62 (1H, d, J = 2. 6 Hz), 7. 71 (1H, d, J = 7. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 370 [M+H]⁺

製造例 102

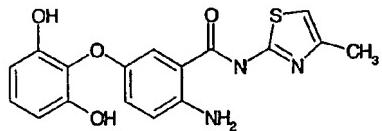


2-アミノ-5-(2, 6-ジメトキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 33 (3H, d, J = 1. 1 Hz), 3. 80 (6H, s), 6. 52 (1H, d, J = 1. 0 Hz), 6. 65–6. 71 (3H, m), 6. 98–7. 02 (2H, m), 7. 11–7. 18 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 386 [M+H]⁺

製造例 103

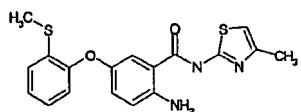


2-アミノ-5-(2, 6-ジヒドロキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 30 (3H, s), 6. 47–6. 50 (1H, m), 6. 49 (1H, s), 6. 54–6. 58 (3H, m), 6. 94–7. 03 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 358 [M+H]⁺

製造例 104

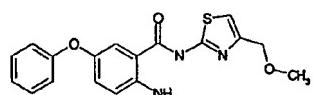
2-

アミノ-5-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 26 (3H, d, J=1. 0Hz), 2. 46 (3H, s), 6. 51 (1H, d, J=1. 0Hz), 6. 74 (1H, d, J=9. 4Hz), 6. 75 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 05-7. 11 (4H, m), 7. 23-7. 26 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 372 [M+H]⁺

製造例 105

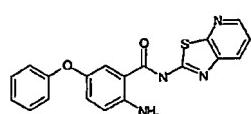


2-アミノ-5-フェノキシ-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3. 34 (3H, s), 4. 24 (2H, s), 5. 50-5. 70 (2H, brs), 6. 75 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 84 (2H, d, J=7. 6Hz), 7. 01 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 06-7. 09 (2H, m), 7. 25 (2H, t, J=7. 6Hz), 10. 4-10. 5 (1H, brs)

FAB-MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

製造例 106



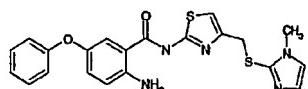
2-アミノ-5-フェノキシ-N-(5,4-bis(ピリジン-2-イル)-1-ピペラジンカルボキシル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル

ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (1H, t, J=8.8Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.31 (1H, dt, J=4.8, 8.0Hz), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=4.8Hz)

FAB-MS (m/e) : 363 [M+H]⁺

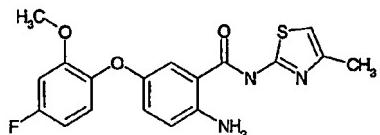
製造例 107

2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-2-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.40 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=8.8Hz), 6.87 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=7.2Hz), 7.03-7.11 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 7.30 (2H, t, J=7.2Hz)

FAB-MS (m/e) : 438 [M+H]⁺

製造例 108

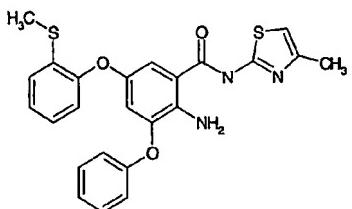
2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, d, J=1.0Hz), 3.84 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=1.0Hz), 6.56-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=

10.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J=5.7, 8.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

製造例 109

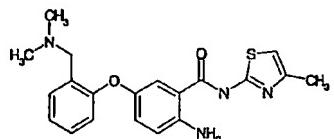


2-アミノ-3-フェノキシ-5-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.27 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.90 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.03-7.07 (4H, m), 7.11-7.23 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 464 [M+H]⁺

製造例 110

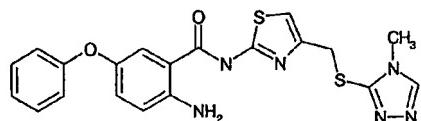


2-アミノ-5-(2-N,N-ジメチルアミノメチルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2.30 (3H, s), 2.56 (6H, s), 3.97 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.43

(1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 48 (1H, s)
 FAB-MS (m/e) : 383 [M+H]⁺

製造例 1 1 1

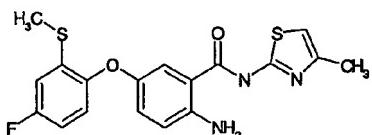


2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イルスルファニルメチル)-2-アゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3. 45 (3H, s), 4. 39 (2H, s), 5. 50-5. 70 (2H, br s), 6. 76 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 82 (1H, s), 6. 92 (2H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 06-7. 11 (2H, m), 7. 20 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 31 (2H, t, J = 7. 6 Hz), 8. 09 (1H, s), 9. 70-9. 90 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 439 [M+H]⁺

製造例 1 1 2

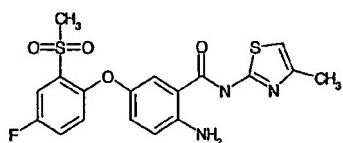


2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 18-2. 23 (3H, m), 2. 42 (3H, s), 6. 51 (1H, d, J = 0. 9 Hz), 6. 68-6. 77 (3H, m), 6. 84-6. 93 (1H, m), 7. 04 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 6 Hz), 7. 10 (1H, d, J = 2. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 390 [M+H]⁺

製造例 1 1 3

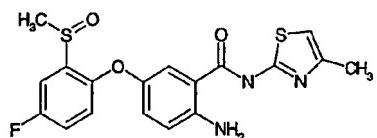


2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 18 (3H, s), 3. 27 (3H, s), 5. 69 (1H, br), 6. 50 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 6. 81 (1H, dd, J = 4. 0, 8. 9 Hz), 7. 06 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 9 Hz), 7. 13 - 7. 22 (1H, m), 7. 31 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 73 (1H, dd, J = 3. 0, 7. 3 Hz)

FAB-MS (m/e) : 422 [M+H]⁺

製造例 1 1 4



2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルフィニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 28 - 2. 34 (3H, m), 2. 67 (3H, s), 6. 54 (1H, s), 6. 68 - 6. 80 (2H, m), 7. 01 - 7. 09 (2H, m), 7. 28 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 7. 63 - 7. 70 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 406 [M+H]⁺

製造例 1 1 5

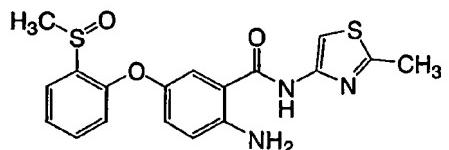


2-アミノ-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 62 (3H, s) , 3. 33 (3H, s) , 5. 60 (2H, br s) , 6. 77 (1H, d, J=8, 8Hz) , 6. 85 (1H, d, J=8, 1Hz) , 7. 09 (1H, dd, J=8, 8, 2, 6Hz) , 7. 20 (1H, dd, J=7, 7, 7Hz) , 7. 31 (1H, d, J=2, 6Hz) , 7. 50 (1H,ddd, J=8, 1, 7, 7, 1, 6Hz) , 7. 53 (1H, s) , 8. 05 (1H, dd, J=7, 7, 1, 6Hz) , 8. 86 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 404 [M+H]⁺

製造例116

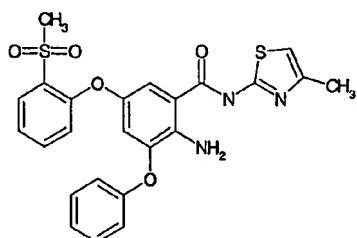


2-アミノ-5-(2-メチルスルフィニルフェノキシ)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 64 (3H, s) , 2. 90 (3H, s) , 5. 57 (2H, br s) , 6. 71 (1H, d, J=8, 1Hz) , 6. 76 (1H, d, J=8, 8Hz) , 7. 02 (1H, dd, J=8, 8, 2, 6Hz) , 7. 24 (1H, d, J=2, 6Hz) , 7. 29 (1H, dd, J=7, 7, 7Hz) , 7. 37 (1H,ddd, J=8, 1, 7, 7, 1, 7Hz) , 7. 54 (1H, s) , 7. 92 (1H, dd, J=7, 7, 1, 7Hz) , 8. 73 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 388 [M+H]⁺

製造例 117



2-アミノ-3-フェノキシ-5-(2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-
-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

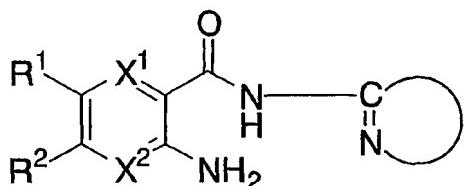
¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 33 (3H, s), 3. 28 (3H, s), 6. 54 (1H, s), 6. 81 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 6. 86 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 05 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 16-7. 22 (2H, m), 7. 19 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 37 (2H, t, J = 8. 2 Hz), 7. 50 (1H, dt, J = 1. 4, 7. 8 Hz), 8. 04 (1H, dd, J = 1. 4, 7. 9 Hz)
FAB-MS (m/e) : 496 [M+H]⁺

産業上の利用可能性

式(I)で表される本発明に係る新規アミノベンズアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有しており、例えば糖尿病の治療及び／又は予防、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症又は糖尿病性動脈硬化症等の糖尿病の合併症の予防等に有用である。

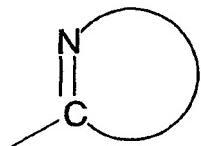
請求の範囲

(1) 式 (I)



(I)

[式中、R¹は、-S(O)p-A、-S-(O)q-B又は-O-Dを示し(ここでp及びqは同一又は異なって、0乃至2の整数を示し、AはR¹⁰で置換されていてもよい直鎖のC1-C10アルキル基を示し、B及びDは、それぞれ独立して、R¹⁰で置換されていてもよいR¹²を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子又はR¹⁰で置換されていてもよい直鎖又は分岐のC1-C6アルキル基を示し、X¹及びX²はそれぞれ独立してN又はCHを示し(ただし、X¹及びX²が同時にNとなることはない)、式(I I)]



(II)

は、アミド基に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有する、単環の又は双環のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はR¹⁰で置換されていてもよい)を示す(ここでR¹⁰はR¹¹又はR¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹¹は水素原子、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、トリフルオロメチ

ル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、直鎖のC 1-C 6アルキル基、環状のC 3-C 6炭化水素基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールチオ基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、アリールスルファモイル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、C 2-C 6アルカノイル基、N-C 2-C 6アルカノイルアミノ基、C 1-C 6アルキルチオ基、N-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、C 1-C 6アルキルスルフィニル基、C 1-C 6アルキルスルホニル基、N-C 1-C 6アルキルスルホニルアミノ基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルコキシカルボニル基又はC 1-C 6アルキルアミノ基を示し、R¹²はフェニル基、ナフチル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、キノリル基、ピリドチアゾリル基、ジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基又はベンゾフラニル基を示す)】で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) 式(I)において、AのR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、BのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、ピリドチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾトリ

アゾリル基を示し、かつBのR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、DのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はキノリル基を示し、かつDのR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R²のR¹⁰がR¹¹¹又はR¹¹¹で置換されていてもよい炭化水素基を示し、式(I I)で表されるヘテロアリール基のR¹⁰がR¹¹²又はR¹¹²で置換されていてもよい炭化水素基を示し、かつ式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基であり、R¹¹¹が水素原子、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アロイル基、アロキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルコキシカルボニル基であり、R¹¹²が水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アロイル基、アロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基又はC3-C6シクロアルキルオキシ基である請求項1記載の化合物。

(3) 式(I)において、AのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR¹²がR¹⁰で置換さ

れでいてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R²のR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R¹¹³が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ、式(I I)のヘテロアリール基のR¹⁰がR¹¹²又はR¹¹²で置換されていてもよい炭化水素基であり、式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である請求項1記載の化合物。

(4) 式(I)において、AのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR¹²がR¹⁰で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R²のR¹⁰がR¹¹³又はR¹¹³で置換されていてもよい炭化水素基であり、R¹¹³が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ式(I I)のR¹⁰が、R¹¹⁴又はR¹¹⁴で置換されていてもよい炭化水素基であり、R¹¹⁴が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、アリールチオ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1

—C₆アルキルチオ基、C₁—C₆アルコキシ基又はC₁—C₆アルコキシカルボニル基である請求項1記載の化合物。

(5) 式(I)中のR¹が—S(=O)_p—A又はS(=O)_q—Bである請求項4の化合物。

(6) 式(I)中のR¹が—O—Dである請求項4である化合物。

(7) 式(I)中のX¹及びX²が共にCHである請求項3記載の化合物。

(8) 式(I)中のX¹及びX²の一方が窒素原子である請求項3記載の化合物。

(9) 式(I)中のX¹及びX²が共にCHである請求項4記載の化合物。

(10) 式(I)中のX¹及びX²の一方が窒素原子である請求項4記載の化合物。

(11) 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

(12) 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病又は肥満の治療剤及び／又は予防剤。

(13) 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療剤及び／又は予防剤。

(14) 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04,
 417/06, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439,
 31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04,
 417/06, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439,
 31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN),
 BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/039118 A1 (ELI LILLY AND CO.), 06 July, 2000 (06.07.00), Page 354 & CA 2361149 A & JP 2002-533454 A	1-10 11-14
Y	WO 01/44216 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.G.), 21 June, 2001 (21.06.01), Pages 22 to 73 & AU 2365201 A1 & US 6353111 B1 & EP 1140903 A1 & JP 2003-516980 A	11-14
Y	WO 00/58293 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.G.), 05 October, 2000 (05.10.00), Pages 42 to 252, 331 to 333 & AU 3963000 A1 & US 2001/39344 A & JP 2002-540195 A & EP 1169312 A1	11-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2003 (30.05.03)Date of mailing of the international search report
17 June, 2003 (17.06.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03656

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/10865 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01), Page 26; tables & EP 1205478 A1 & JP 2001-114690 A	12-14
Y	JP 58-69812 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 April, 1983 (26.04.83), Page 1; tables (Family: none)	12,13

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04, 417/06, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439, 31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04, 417/06, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439, 31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/039118 A1 (ELI LILLY AND CO.) 2000.07.06 第354頁 & CA 2361149	1-10
Y	A & EP 1140903 A1 & JP 2002-533454 A	11-14
Y	WO 01/44216 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. G.) 2001.06.21 第22-73頁 & AU 2365201 A1 & JP 2003-516980 A & US 6353111 B1	11-14
Y	WO 00/58293 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. G.) 2000.10.05 第42-252頁, 第331-333頁 & AU 3963000 A1 & JP 2002-540195 A & US 2001/39344 A & EP 1169312 A1	11-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.05.03

国際調査報告の発送日

17.06.2003

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

安藤 倫世

4P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/10865 A1(武田薬品工業株式会社)2001.02.15 第26頁及び表 & EP 1 205478 A1 & JP 2001-114690 A	12-14
Y	JP 58-69812 A(中外製薬株式会社)1983.04.26 第1頁及び表 (ファミリーなし)	12, 13

Specification

Novel amino benzamide derivative.

The Field of Technology

This invention relates to glucokinase activator containing as effective ingredient amino benzamide derivative, and moreover, it relates to novel amino benzamide derivatives or salts thereof.

Background Technique

Glucokinase (GK) (ATP: D-hexose 6-phosphotransferase, EC2.7.1.1) is one of four kinds of hexokinases of mammals (hexokinase IV). Hexokinase is the enzyme of the very first step of glycolytic pathway and catalyses reaction from glucose to glucose 6 phosphoric acid. In glucokinase, expression is mainly localised to liver and pancreas beta cell, and important role is carried out to glucose metabolism of whole body by controlling rate-limiting step of glucose metabolism of these cells. As for the glucokinase of liver and pancreas beta cell, sequence of N-terminal 15 amino acids is respectively different due to the difference of splicing. However, enzymatic characteristic is same. The Km with respect to glucose of glucokinase is close to the blood glucose level of 8 mM, whereas physiological enzyme activity reaches saturation with glucose concentration less than 1 mM as for three hexokinases other than glucokinase (I, II, III). Accordingly facilitation of intracellular glucose metabolism through glucokinase is caused in the form that responded to the blood glucose change of blood glucose rise (10-15 mM) after meal from normal blood sugar (5 mM).

From about 10 years ago, a hypothesis that the glucokinase works as glucose sensor of pancreas beta cell and liver was proposed. From results of recent glucokinase gene manipulation mouse, it is becoming clear that glucokinase in fact plays an important role in glucose homeostasis of whole body. The mouse with destroyed glucokinase gene dies soon after birth. However, on the other hand, as for the mouse which overexpressed glucokinase, blood glucose level becomes low. The reaction of hepatocyte is different from pancreas beta cell during glucose concentration rise, but in each case, it corresponds to the direction to lower blood glucose. The pancreas beta cells start to secrete more insulin, the liver takes up sugar, and stores as glycogen and at the same time causes decrease of sugar release.

Caution : Post-Edited Machine Translation

In this way variation of glucokinase enzyme activity plays an important role in glucose homeostasis of mammal through liver and pancreas beta cell. Glucokinase gene mutation is discovered in the case which onset turns diabetes mellitus in young into that known as MODY2 (maturity-onset diabetes of the young), and the fall of glucokinase activity is the cause of blood glucose increase . On the other hand, the lineage having mutation to increase glucokinase activity is also found, and such persons show hypoglycemia symptom.

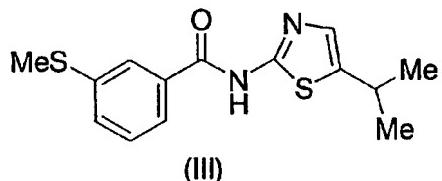
Because of these facts, glucokinase functions as glucose sensor also in human being, and plays an important role in glucose homeostasis. On the other hand, the blood glucose control using glucokinase sensor system is regarded as possible with many type II diabetes patients. Because insulin secretion promotion action of pancreas beta cell and facilitation of sugar uptake and sugar release inhibitory action of liver can be expected in glucokinase activator, , it is considered to be useful as therapeutic drug of type II diabetes by.

Recently, it was revealed that pancreas beta cell type glucokinase was expressed in the rat brain, in particular localised in feeding centre (Ventromedial hypothalamus, VMH). Neurons of about 20 % of VMII were known as glucose responsive neurons, and were considered to play an important role in body weight control in the past. When glucose is administered to intracerebral of rat, food consumption decreases, whereas when glucose metabolism is suppressed by intracerebral administration of glucose analogue, glucosamine overfeeding occurs. It was revealed from electrophysiological experiment that glucose responsive neuron is activated corresponding to physiological glucose concentration change (5-20 mM), but inhibition of activity is observed when glucose metabolism is inhibited with glucosamine and the like.

Mechanism through glucokinase same as insulin secretion of pancreas beta cell is assumed in glucose concentration perception system of VMH. Accordingly the substance that activates glucokinase of VMH in addition to liver, pancreas beta cell can possibly be expected to correct problem of obesity in many type II diabetes patients in addition to blood glucose correction effect.

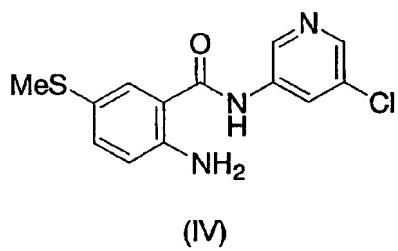
The compound which has glucokinase activation action, from aforesaid description, is useful as diabetes therapeutic agent and/or preventative agent, or therapeutic agent and/or preventative agent of chronic complication of diabetes mellitus such as for example retinopathy, nephropathy, neurosis, ischemic cardiac disease, arteriosclerosis or the like, further as preventative agent and/or therapy of obesity.

As the compound which is structurally similar to this invention, a compound represented by formula (111)



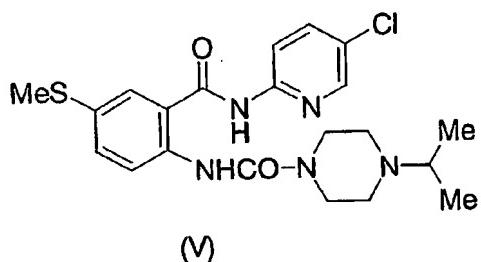
is disclosed in a bulletin No. WO00/26202. However the aforesaid compound does not have amino group on benzamide skeleton, and compound concerned with this petition is apparently different in structure. Moreover, applications of compound of description of aforesaid formulae (III) are concerned with CDK inhibitor or anticancer agents, is not described in above-mentioned bulletin No. WO00/26202 regarding the diabetes mellitus that is the application of this invention, and moreover there is no description suggesting it.

Moreover, formula (IV)



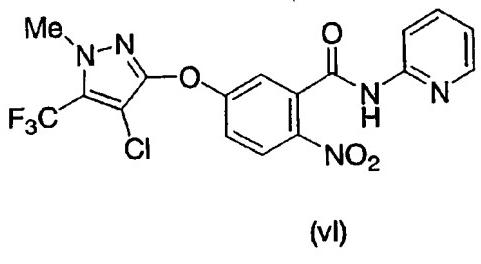
is disclosed in a bulletin No. WO00/39118. The aforesaid compound (IV) does not have nitrogen atom next to the carbon atom bonded to nitrogen atom of NH group of carbamoyl group, and different from the compound of this petition in structure. Moreover, applications of the aforesaid compound (V) are ones about Factor Ax, and are different from the diabetes mellitus that is the application of this petition. Moreover, that, in the above-mentioned literature bulletin No. WO00/39118, which disclosed aforesaid compound (IV), there is no description that the compound (IV) is useful as therapeutic agent and/or preventative agent of diabetes, nor a description suggesting this. Moreover, compound and the like represented by formula (V)

Caution : Post-Edited Machine Translation



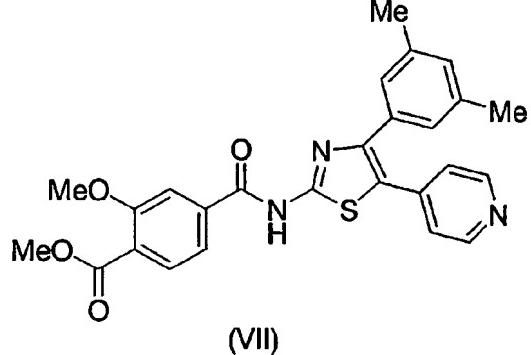
is described in a bulletin No. WO00/39118. However, aforesaid compound (V) contains piperazinyl group in the carbonyl group side of amide group, and this petition compound is clearly structurally different. Moreover, these compounds are related to Factor Xa inhibitor, and moreover the diabetes mellitus that is the application to be concerned with this petition compound is clearly different, and there is no suggestion that these compounds are useful in diabetes mellitus in said bulletin.

Moreover, compound represented by formula (VI)



is disclosed in Kokai 64-25764. However, the said compound contains nitro group on benzamide skeleton, and this petition compound containing amino group is structurally different.

Moreover, the following formula (VII)



Caution : Post-Edited Machine Translation

is disclosed to have an action to treat diabetes cases, in a bulletin No. WO01/10865. However, the compound represented by formula (VII) is structurally different from this petition compound as containing methoxy group in R¹, and not containing amino group on benzamide skeleton.

Disclosure of the invention.

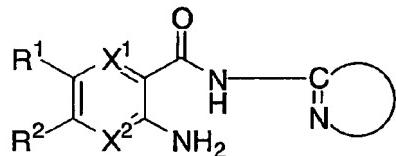
The object of this invention is to put forward the following. Namely, a therapeutic agent and/or preventative agent for diabetes cases to be increased activity of glucokinase by binding to glucokinase, and an antiobesity agent which acts by stimulating satiety center by activating glucokinase.

As described above, there are merits such as for example, that the compound in accordance with this invention has drug efficacy superior to preexisting diabetes mellitus drug, development of new drug efficacy that was not had in preexisting diabetes mellitus drug is possible.

So, these inventors carried out assiduous investigation to develop the novel diabetes mellitus drug having superior drug efficacy to aforesaid existing drug through different action mechanism from preexisting diabetes mellitus drug and also containing new drug efficacy. As a result, these inventors discovered that compound represented by formula (I) had glucokinase activation action. This invention was completed based on this discovery.

In other words, this invention relates to the following, namely.

(I) A compound or the pharmacologically acceptable salts thereof represented by formula (I)

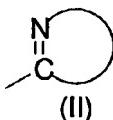


(I)

(wherein, R¹ denotes -S(O)p-A, -S-(O)q-B or -O-D (wherein p and q may be the same or different, and denote an integer of 0 to 2, and A denotes C1-C10 alkyl group of the straight chain which may be substituted by R¹⁰. B and D each independently denote the R¹² which may be substituted by R¹⁰, and R² denotes straight or branched chain C1-C6 alkyl group which may be substituted by hydrogen

Caution : Post-Edited Machine Translation

atom, halogen atom or R¹⁰. X1 and X2 each independently denote N or CH. (wherein X1 and X2 does not simultaneously comprise N). Formula (II)



denotes a monocyclic or bicyclic heteroaryl group having nitrogen atom adjacent to the carbon atom bonded to amide group(said heteroaryl group may be substituted by R¹⁰), (wherein R¹⁰ denotes R¹¹ or a hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹, and R¹¹ denotes a hydrogen atom, amino group, carbamoyl group, carbamoyl amino group, carbamoyloxy group, carboxyl group, cyano group, sulphamoyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, formyl group, straight chain C1-C6 alkyl group, cyclic C3-C9 hydrocarbon group, aralkyl group, N-aralkyl amino group, N,N-diарalkyl amino group, aralkyloxy group, aralkyl carbonyl group, N-aralkyl carbamoyl group, aryl group, arylthio group, N-aryl amino group, aryloxy group, aryl sulphonyl group, aryl sulphonyloxy group, N-arylsulfonylamino group, aryl sulphamoyl group, N-aryl carbamoyl group, aroyl group, aroxy group, C2-C6 alkanoyl group, N-C2-C6 alkanoyl amino group, C1-C6 alkylthio group, N-C1-C6 alkyl sulphamoyl group, N,N-di-C1-C6 alkyl sulphamoyl group, C1-C6 alkyl sulphanyl group, C1-C6 alkylsulfonyl group, N-C1-C6 alkylsulfonyl amino group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkylamino group or C1-C6 alkoxy carbonyl group, and R¹² denotes phenyl group, naphthyl group, isoxazolyl group, isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrazinyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrrolyl group, pyranyl group, furyl group, furazanyl group, imidazolidinyl group, tetrahydrofuranyl group, piperazinyl group, piperidinyl group, pyrrolidinyl group, morpholino group, isoquinolyl group, isoindolyl group, indolyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group, quinolyl group, pyrido thiazolyl group, dihydroindolyl group, tetrahydroquinolinyl group, tetrahydroisoquinolinyl group, benzimidazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, benzotriazolyl group or benzofuranyl group).].

(2) A compound wherein, in aforesaid (1), R¹⁰ of A denotes R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹, R¹² of B denotes phenyl group, isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, furyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group, pyrido thiazolyl group, benzimidazolyl group, benzothiazolyl group or benzotriazolyl group which may be substituted by R¹⁰, and also R¹⁰ of B denotes R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹, R¹² of D denotes phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, pyrazinyl

Caution : Post-Edited Machine Translation

group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxypyhenyl group or quinolyl group which may be substituted by R¹⁰, and R¹⁰ of D denotes R¹¹¹ or hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹, and R¹⁰ of R² denotes R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may substitute by R¹¹¹, and R¹⁰ of the heteroaryl group represented by formula (II) is R¹¹² or, the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹², and heteroaryl group of formula (II) is thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, 1,2,4-thiadiazolyl group, 1,3,4-thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyrido thiazolyl group or benzothiazolyl group, and R¹¹¹ is hydrogen atom, carbamoyloxy group, carboxyl group, cyano group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, C1-C6 alkyl group of straight chain, cyclic saturated C3-C9 hydrocarbon group, aralkyl group, aryl group, arylthio group, aroyl group, aroxy group, C1-C6 alkyl group of straight chain, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkylsulfonyl group, C1-C6 alkoxy group or C1-C6 alkoxy carbonyl group, and R¹¹² is hydrogen atom, carbamoyl group, carboxyl group, sulphamoyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, aralkyl group, aryl group, arylthio group, aryl sulphonyl group, aroyl group, aroxy group, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkyl sulphinyl group, C1-C6 alkylsulfonyl group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxy carbonyl group or C3-C6 cycloalkyl oxy group.

(3) A compound wherein, in aforesaid (1), R¹⁰ of A is R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³, R¹² of B is phenyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxypyhenyl group or pyrido thiazolyl group which may be substituted by R¹⁰, R¹⁰ of B is R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³. R¹² of D is phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, ethylenedioxy phenyl group or methylenedioxypyhenyl group which may be substituted by R¹⁰. R¹⁰ of D is the hydrocarbon group which R¹¹³ or may be substituted by R¹¹³. RIO of R² is the hydrocarbon group which may substitute R¹¹³ or by R¹¹³. R¹¹³ is hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, C1-C6 alkyl group of straight chain, cyclic saturated C3-9 hydrocarbon group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxy carbonyl group, C1-C6 alkylthio group or C1-C6 alkylsulfonyl group, and R¹⁰ of heteroaryl group of formula (II) is the hydrocarbon group which R¹¹² or may be substituted by R¹¹², heteroaryl group of formula (II) is thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, 1,2,4-thiadiazolyl group, 1,3,4-thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyrido thiazolyl group or benzothiazolyl group.

Caution : Post-Edited Machine Translation

(4) A compound wherein, in aforesaid (1), R¹⁰ of A is the hydrocarbon group which R¹¹³ or may be substituted by R¹¹³. R¹² of B is phenyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group or pyrido thiazolyl group which may be substituted by RIO. R¹⁰ of B is the hydrocarbon group which R¹¹³ or may be substituted by R¹¹³. R¹² of D is phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, ethylenedioxy phenyl group or methylenedioxyphenyl group which may be substituted by R¹⁰. R¹⁰ of D is R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³. R¹¹³ is hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, straight chain C1-C6 alkyl group, cyclic saturated C3-C9 hydrocarbon group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxy carbonyl group, C1-C6 alkylthio group or C1-C6 alkylsulfonyl group, and R¹⁰ of formula (II) is R¹¹⁴ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹⁴. R¹¹⁴ is hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, aryl group, arylthio group, straight chain C1-C6 alkyl group, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkoxy group or C1-C6 alkoxy carbonyl group.

(5) A compound in aforesaid (4), wherein R¹ in formula (1) is -S(O)p-A or -S-(O) q-B.

(6) A compound in aforesaid (4), wherein R¹ in formula (1) is -O-D.

(7) A compound in accordance with aforesaid (3), wherein X1 and X2 in formula (1) are both CH.

(8) A compound in accordance with aforesaid (3), wherein either one of X1 and X2 in formula (1) is nitrogen atom.

(9) A compound of aforesaid (4), wherein X1 and X2 in formula (1) are both CH.

(10) A compound in accordance with aforesaid (4), wherein either one of X1 and X2 in formula (1) is nitrogen atom.

(11) A glucokinase activator, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of aforesaid (1) to (10).

(12) A therapeutic agent and/or preventative agent of diabetes mellitus, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of aforesaid (1) to (10).

(13) A therapeutic agent and/or preventative agent of diabetes mellitus or obesity, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of aforesaid (1) to (10).

(14) A therapeutic agent and/or preventative agent of obesity, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of aforesaid (1) to (10).

Below meaning of term used in this specification is described, and further this invention is described in greater detail.

As "aryl group", hydrocarbon ring aryl group and the like of carbon number 6-14 such as for example phenyl group, naphthyl group, biphenyl group, anthryl group and the like are nominated.

As "lower alkyl group", preferably 1-6 C straight or branched chain alkyl group is denoted, and for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group, isoamyl group, neopentyl group, isopentyl group, 1,1-dimethylpropyl group, 1-methyl butyl group, 2-methylbutyl group, 1,2-dimethylpropyl group, hexyl group, isohexyl group, 1-methyl pentyl group, 2-methyl pentyl group, 3-methyl pentyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethylbutyl group, 2,2-dimethyl butyl group, 1,3-dimethylbutyl group, 2,3-dimethyl butyl group, 3,3-dimethyl butyl group, 1-ethyl butyl group, 2-ethyl butyl group, 1,2,2-trimethylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group and the like are nominated.

As "cycloalkyl group", 3-9 C monocyclic saturated hydrocarbon group is denoted, and for example cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group and the like are nominated.

As "lower alkoxy group", the group in which hydrogen atom of hydroxy group is substituted with aforesaid lower alkyl group is denoted, and for example methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, sec-butoxy group, tert butoxy group, pentyloxy group, isopentyloxy group, hexyloxy group, isohexyloxy group and the like are nominated.

As "aralkyl group", aforesaid lower alkyl group containing said aryl group is denoted, and for example benzyl group, 1-phenylethyl group, 2-phenylethyl group, 1-naphthylmethyl group, 2-naphthylmethyl group and the like are nominated.

Caution : Post-Edited Machine Translation

As "aralkyl amino group", a group in which hydrogen atom of amino group is mono substituted with said aralkyl group, and for example benzylamino group, phenethyl amino group and the like are nominated.

As "diaralkyl amino group", a group in which hydrogen atoms of the same or different amino groups are disubstituted with said aralkyl group is denoted, and for example dibenzylamino group, N-benzyl-2-phenylethylamino group and the like are nominated.

As "aralkyl carbamoyl group", a group in which hydrogen atom bonded to nitrogen atom of carbamoyl group is monosubstituted with said aralkyl group is denoted, and for example benzyl carbamoyl group, phenylethyl carbamoyl group and the like are preferred.

As "alkyl sulphamoyl group", a group in which hydrogen atom of NH₂ of said alkyl sulphamoyl group is mono substituted with said alkyl group is denoted, and, , and for example methyl sulphamoyl group, ethyl sulphamoyl group, isopropyl sulphamoyl and the like are preferred.

As "dialkyl sulphamoyl group", a group in which that hydrogen atoms of NH₂ of said alkyl sulphamoyl group are disubstituted with the same or different said alkyl groups is denoted, and for example dimethyl sulphamoyl group, diethyl sulphamoyl group, methylethyl sulphamoyl group and the like are nominated.

"Heteroaryl group" means a 4 to 7-membered monocycle which contains 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom in aforesaid heteroaryl group, or a bicyclic heteroaryl group in which said monocycle is condensed with pyridine ring or benzene ring, and for example furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, isothiazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyrazinyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinazolinyl group, quinolidinyl group, quinoxalinyl group, cinnolinyl group, benzimidazolyl group, imidazo pyridyl group, benzofuranyl group, naphthyridinyl group, 1,2-benzo isoxazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, oxazolo pyridyl group, pyrido thiazolyl group, isothiazolo pyridyl group, benzo thienyl group and the like are nominated.

Caution : Post-Edited Machine Translation

As "halogen atom", for example fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom are denoted.

As "lower alkyl carbamoyl group", carbamoyl group mono substituted with aforesaid lower alkyl group is denoted, and for example methylcarbamoyl group, ethyl carbamoyl group, propyl carbamoyl group, isopropyl carbamoyl group, butyl carbamoyl group, sec-butyl carbamoyl group, tert-butyl carbamoyl group and the like are nominated.

As "dilower alkyl carbamoyl group", carbamoyl group disubstituted with the same or different aforesaid lower alkyl groups is denoted, and, as "dilower alkyl carbamoyl group", for example dimethylcarbamoyl group, diethylcarbamoyl group, ethylmethyl carbamoyl group, dipropyl carbamoyl group, methylpropyl carbamoyl group, diisopropyl carbamoyl group and the like are nominated.

As "lower alkyl amino group", amino group mono substituted by aforesaid lower alkyl group is denoted, and for example methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropylamino group, butyl amino group, sec-butylamino group or tert-butylamino group and the like are nominated.

As "dilower alkyl amino group", amino group disubstituted by the same or different aforesaid lower alkyl groups is denoted, and for example dimethylamino function, diethylamino group, dipropylamino group, methylpropyl amino group or diisopropylamino group and the like are nominated.

As "aralkyl amino group", a group in which hydrogen atom of amino group is mono substituted with said aralkyl group is denoted, and for example benzylamino group, phenylethylamino group or 2-phenylethylamino group and the like are nominated.

As "diaralkyl amino group", a group in which hydrogen atoms of amino group are disubstituted with said aralkyl groups is denoted, and for example dibenzylamino group, diphenylethyl amino group or benzyl phenylethylamino group and the like are proposed, and the said aralkyl group may be the same or different.

Caution : Post-Edited Machine Translation

As "aralkyloxy group", a group in which said aralkyl group and oxygen atom are bonded is denoted, and for example benzyloxy group, phenylethoxy group, 2-phenylethoxy group and the like are nominated.

As "aralkyl carbonyl group", a group combined said aralkyl group with carbonyl group is denoted, and for example benzyl carbonyl group, phenylethyl carbonyl group and the like are nominated.

As "aralkyl carbamoyl group", a group in which hydrogen atom of carbamoyl group is mono substituted with said aralkyl group is denoted, and for example benzyl carbamoyl group, phenylethyl carbamoyl group, 2-phenylethyl carbamoyl group and the like are nominated.

As "arylthio group", a group in which hydrogen atom of thiol group is substituted with said aryl group is denoted, and for example phenylthio group, naphthyl thio group, biphenyl thio group and the like are nominated.

As "arylamino group", a group in which hydrogen atom of amino group is mono substituted with said aryl group is denoted, and for example phenylamino group, naphthyl amino group, biphenyl amino group and the like are nominated.

As "aryloxy group", a group in which hydrogen atom of hydroxy group is substituted with said aryl group is denoted, and for example phenoxy group, naphthoxy group, biphenyl oxy group and the like are nominated.

As "aryl sulphonyl group", a group combined said aryl group with sulphonyl group is denoted, and for example phenylsulfonyl group, naphthyl sulphonyl group and the like are nominated.

As "aryl sulphonyloxy group", a group in which hydrogen atom of hydroxy group is substituted with said aryl sulphonyl group is denoted, and for example phenylsulfonyloxy group, biphenyl sulphonyloxy group and the like are nominated.

As "arylsulfonylamino group", a group in which hydrogen atom of amino group is mono substituted with said aryl sulphonyl group is denoted, and for example phenylsulfonyl amino group, naphthyl sulfonyl amino group or biphenyl sulfonyl amino group and the like are nominated.

Caution : Post-Edited Machine Translation

As "aryl sulphamoyl group", a group in which hydrogen atom of sulphamoyl group is mono substituted with aryl group is denoted, and for example phenyl sulphamoyl group, naphthyl sulphamoyl group, biphenyl sulphamoyl group and the like are nominated.

As "aryl carbamoyl group", a group in which hydrogen atom of carbamoyl group is mono substituted with aryl group is denoted, and for example phenylcarbamoyl group, naphthyl carbamoyl group, biphenyl carbamoyl group and the like are nominated.

As "aroyl group", a group combined said aryl group with carbonyl group is denoted, and for example phenyl carbonyl group, naphthyl carbonyl group and the like are nominated.

As "aroxy group", a group in which said aroyl group and oxygen atom are bonded is denoted, and for example phenyl carbonyl oxy group, naphthyl carbonyl oxy group and the like are nominated.

As "alkanoyl group", a group combined said alkyl group with carbonyl group is denoted, and for example methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like are nominated.

As "alkanoyl amino group", a group combined said alkanoyl group with amino group is denoted, and for example methyl carbonylamino group, ethyl carbonylamino group, isopropyl carbonylamino group and the like are nominated.

As "alkylthio group", a group in which said alkyl group and sulfur atom are bonded is denoted, and for example methylthio group, ethylthio group, propylthio group, isopropylthio group and the like are nominated.

As "alkyl sulphamoyl group", a group in which hydrogen atom of sulphamoyl group is mono substituted with said alkyl group is denoted, and for example methyl sulphamoyl group, ethyl sulphamoyl group, propyl sulphamoyl group, isopropyl sulphamoyl group and the like are nominated.

As "dialkyl sulphamoyl group", a group in which hydrogen atom of sulphamoyl group isdisubstituted with said alkyl group is denoted, and for example dimethyl sulphamoyl group, diethyl sulphamoyl group, methylethyl sulphamoyl group and the like are proposed, and the said alkyl group may be the same or different.

As "alkyl sulphinyl group", a group combined said alkyl group with sulphinyl group is denoted, and for example methyl sulphinyl group, ethyl sulphinyl group, isopropyl sulphinyl group and the like are nominated.

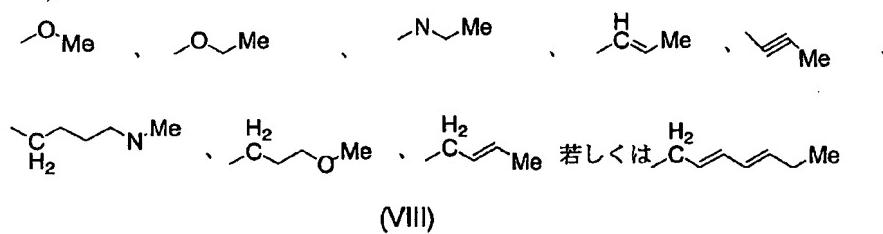
As "alkylsulfonyl group", a group combined said alkyl group with sulphonyl group is denoted, and for example methylsulfonyl group, ethylsulfonyl group, propyl sulphonyl group, isopropyl sulphonyl group and the like are nominated.

As "alkylsulfonyl amino group", a group in which hydrogen atom of amino group is mono substituted with said alkylsulfonyl group is denoted, and for example methylsulphonylamino group, ethylsulfonyl amino group, propyl sulfonyl amino group or isopropyl sulfonyl amino group and the like are nominated.

As "alkoxycarbonyl group", a group in which hydrogen atom of carboxyl group is substituted with said alkyl group is denoted, and for example methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like are nominated.

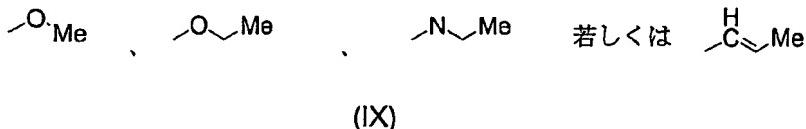
As "hydrocarbon group", 1-6 C straight chain alkyl group is denoted, or among carbon atoms constituting alkyl group of said straight chain, 1 or 2, preferably 1 carbon atom may be replaced with nitrogen atom, sulfur atom or oxygen atom, or carbon atoms in said 1-6 C straight chain alkyl group may be bonded with double bond or triple bond. The number of said double bond or triple bond is preferably 1 or 2, and it is more preferred to be 1.

As said hydrocarbon group, in an embodiment, it is preferred to be a group represented by for example methyl group, ethyl group, propyl group, butyl group or isopropyl group or following formula (VIII)



Caution : Post-Edited Machine Translation

, and it is more preferred to be group represented by for example methyl group, ethyl group, isopropyl group or propyl group or following formula (IX)



As "cyclic C3-C9 hydrocarbon group", a group in which 3-9 C saturated or unsaturated hydrocarbon group forms a ring structure among aforesaid hydrocarbon group is denoted.

As hydrocarbon group of cyclic C3-C9, cyclic 3-9 C saturated hydrocarbons group is preferred.

In a further embodiment as cyclic C3-C9 hydrocarbon group, it is preferred to be for example cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group or cyclohexyl group, and it is more preferred to be for example cyclopropyl group, cyclobutyl group or cyclopentyl group.

About amino benzamide derivative in accordance with this invention, in order to disclose further embodiments, it is described using various symbols used in aforesaid formula (1) with nominating embodiment.

R^1 denotes $-\text{S}(\text{O})\text{p-A}$, $-\text{S}(\text{O})\text{q-B}$ or $-\text{O-D}$.

p and q respectively independently denote an integer of 0 to 2.

p and q are preferably each independently 0 or 2, and it is more preferred to be 0.

A denotes straight chain C1-C10 alkyl group which may be substituted by R^{10} .

As "straight chain C1-C10 alkyl group" of A, for example methyl group, ethyl group, propyl group, butyl group, pentyl group, hexyl group and the like are proposed, and among these methyl group, ethyl group, propyl group or butyl group are preferred, and methyl group, ethyl group or propyl group are more preferred.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Moreover, straight chain C1-C10 alkyl group of A may be formed a ring structure of preferably 3 to 7 by bonding with hydrocarbon group of R¹⁰. As ring structure of said A, for example cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl, cycloheptyl group and the like are preferred.

As A, for example methyl group, ethyl group, propyl group, cyclopropyl group, isopropyl group, butyl group, pentyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group and the like are proposed, and among these methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, cyclopentyl group or cyclohexyl group and the like are preferred, and methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group and the like are more preferred.

R¹⁰ shows R¹¹ or straight chain hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹. R¹¹ denotes a hydrogen atom, amino group, carbamoyl group, carbamoyl amino group, carbamoyloxy group, carboxyl group, cyano group, sulphamoyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, formyl group, cyclic C3-C9 hydrocarbon group, aralkyl group, N-aralkyl amino group, N,N-diарalkyl amino group, aralkyloxy group, aralkyl carbonyl group, N-aralkyl carbamoyl group, aryl group, arylthio group, N-arylamino group, aryloxy group, aryl sulphonyl group, aryl sulphonyloxy group, N-arylsulfonylamino group, aryl sulphamoyl group, N-aryl carbamoyl group, aroyl group, aroxy group, C2-C6 alkanoyl group, N-C2-C6 alkanoyl amino group, C1-C6 alkylthio group, N-C1-C6 alkyl sulphamoyl group, N,N-di-C1-C6 alkyl sulphamoyl group, C1-C6 alkyl sulphinyl group, C1-C6 alkylsulfonyl group, N-C1-C6 alkylsulfonyl amino group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkylamino group or C1-C6 alkoxy carbonyl group.

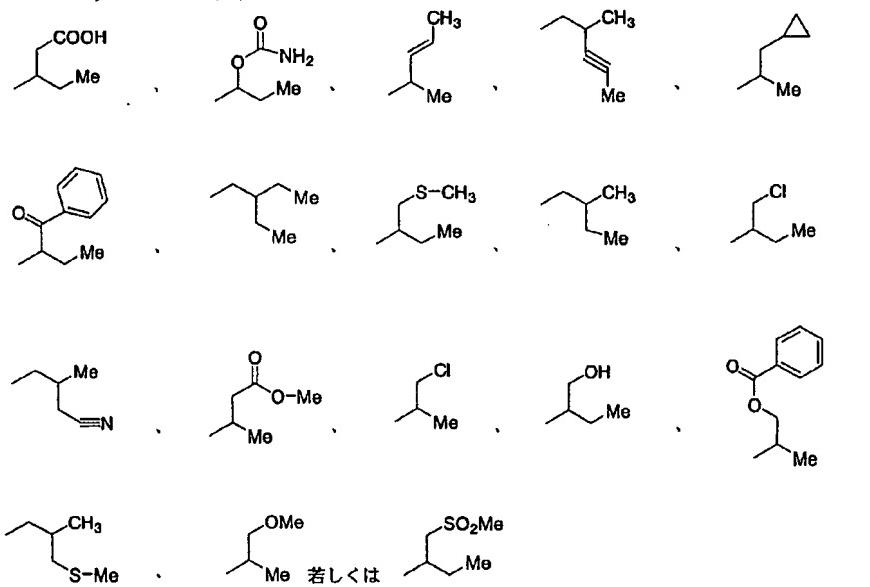
As R¹⁰ of A, R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹ is preferred, and R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³ is more preferred.

Wherein, R¹¹¹ is hydrogen atom, straight chain C1-C6 alkyl group, carbamoyloxy group, carboxyl group, cyano group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, cyclic saturated C3-C9 hydrogen group, aralkyl group, aryl group, aroyl group, aroxy group, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkoxy group or C1-C6 alkoxy carbonyl group, R¹¹³ denotes a hydrogen atom, straight chain C1-C6 alkyl group, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, cyclic saturated C3-C9 hydrocarbon group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxy carbonyl group.

Accordingly as A, for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, carbamoyloxy methyl group, carbamoyloxy ethyl group,

Caution : Post-Edited Machine Translation

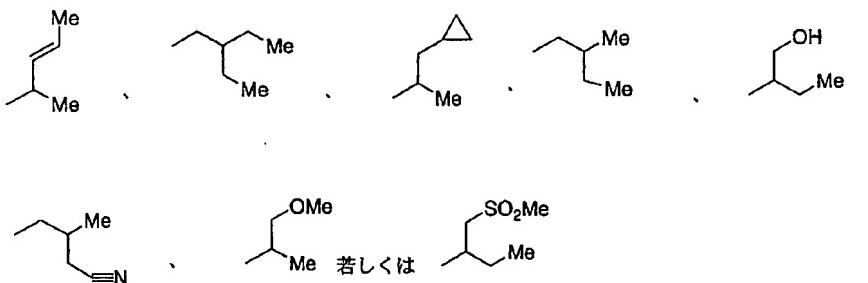
cyanomethyl group, cyanoethyl group, cyanopropyl group, hydroxyethyl group, carboxymethyl group, carboxyl ethyl group, 1,2-dichloroethyl group, 3-bromo propyl group, 2-chloroethyl group, cyclopropylmethyl group, cyclopropylethyl group, cyclopentylmethyl group, cyclopropylethyl group, phenethyl group, benzyl group, trifluoromethyl group, phenacyl group, ethylthio methyl group, naphthoylmethyl group, methylthio ethyl group, propylthio methyl group, isopropylthio ethyl group, 2-methoxyethyl group, 2-methoxy-1-methyl-ethyl group, isopropyl oxy ethyl group, methoxycarbonylmethyl group, ethoxycarbonylmethyl group or 2-methylsulfonyl ethyl group or group represented by formula (X)



(式X)

is preferred, for example methyl group, ethyl group, isopropyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cyanomethyl group, 2-hydroxyethyl group, cyclopropylmethyl group, cyclopentylmethyl group, 2-methoxyethyl group or trifluoromethyl group or group represented by formula (XI)

Caution : Post-Edited Machine Translation



式 (X I)

is more preferred.

B denotes R¹² which may be substituted by R¹⁰.

As R¹² of B, phenyl group, naphthyl group, isoxazolyl group, isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrazinyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrrolyl group, pyranyl group, furyl group, furazanyl group, imidazolidinyl group, tetrahydrofuranyl group, piperazinyl group, piperidinyl group, pyrrolidinyl group, morpholino group, isoquinolyl group, isoindolyl group, indolyl group, ethylenedioxy phenyl group, quinolyl group, pyrido thiazolyl group, dihydroindolyl group, tetrahydroquinolinyl group, tetrahydroiso quinolinyl group, benzimidazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, benzotriazolyl group, benzofuranyl group or methylenedioxyphenyl group are nominated.

As R¹² of B, phenyl group, isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, furyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group, benzimidazolyl group, benzothiazolyl group, benzotriazolyl group or pyrido thiazolyl group which may be substituted by R¹⁰ are preferred, and phenyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group or pyrido thiazolyl group which may be substituted by R¹⁰ are more preferred.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Moreover, R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹ is preferred as R¹⁰ of B, and R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³ is more preferred.

Wherein, R¹¹¹ and R¹¹³ R111 are same meanings of aforesaid R¹¹¹ or R¹¹³ of A.

As B, for example, group represented by phenyl group, 2-thiazolyl group, 4-thiazolyl group, 5-thiazolyl group, 2-thiadiazolyl group, 2-pyridyl group, 3-pyridyl group, 4-pyridyl group, 2-imidazolyl group, 2-pyrimidinyl group, 4-pyrimidinyl group, 5-pyrimidinyl group, 4-iso thiazolyl group, 2-oxazolyl group, 4-oxazolyl group, 5-oxazolyl group, 2-thienyl group, 3-thienyl group, 2-furyl group, 3-furyl group, triazol-3-yl group, 5-tetrazolyl group, 5-(1-methyl) tetrazolyl group, 2,3-ethylenedioxy phenyl group, 3,4-ethylenedioxy phenyl group, 2,3-methylenedioxophenyl group, 3,4-methylenedioxophenyl group, benzimidazolyl group, benzothiazolyl group, 5-benz triazolyl group, 5-benzothiazolyl group, 6-benzothiazolyl group, [1,3] thiazolo [5,4-b] pyridyl group, 4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl group, 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group, 4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl group, 4-methyl-5-trifluoromethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl group, 5-methyl-[1,2,4] triazolc-3 yl group, 5-tetrazolyl group, 4-carbamoyloxy methylphenyl group, 3-carbamoyloxy methylphenyl group, 4-methoxycarbonylmethyl phenyl group, 4-cyanophenyl group, 4-hydroxyphenyl group, 3-carboxy phenyl group, 4-trifluoromethylphenyl group, 2-methylthio phenyl group, 3-methylthio phenyl group, 4-methylthio phenyl group, 4-methoxyphenyl group, 3-ethoxycarbonyl phenyl group, 2-methoxycarbonyl phenyl group, 4-methylsulfonyl phenyl group, 2-(4-carbamoyl) thiazolyl group, 2-(4-carbamoyloxy) thiazolyl group, 2-(5-cyano) thiazolyl group, 2-(5-hydroxymethyl) thiazolyl group, 2-(4-carboxy) thiazolyl group, 2-(4-carboxy) thiazolyl group, 2-(5-bromo) thiazolyl group, 2-(4-ethylthio) thiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiazolyl group, 2-(4-methoxymethyl) thiazolyl group, 2 -(4-methoxycarbonyl) thiazolyl group, 2-(4-methylsulfonyl) thiazolyl group, 2-(5-carbamoyl) thiadiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy) thiadiazolyl group, 2-(5-cyano) thiadiazolyl group, 2-(5-hydroxy) thiadiazolyl group, 2-(5-carboxy) thiadiazolyl group, 2-(5-bromo) thiadiazolyl group, 2-(5-methylthio) thiadiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methylsulfonyl) thiadiazolyl group, 5-(3-carboxy) thiadiazolyl group, 5-(3-hydroxy methyl) thiazolyl group, 5-(3-carbamoyl) thiadiazolyl group, 5-(3-trifluoromethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methylthio) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methylsulfonyl) thiadiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy) triazolyl group, 2-(5-cyano) thiazolyl group, 2-(5-hydroxymethyl) triazolyl group, 2-(5-carboxy) triazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) triazolyl group, 2-(5-methylthio) triazolyl group, 2-(5-methoxymethyl) triazolyl

Caution : Post-Edited Machine Translation

group, 2-(5-methoxycarbonyl) triazolyl group, 2-(5-methylsulfonyl) triazolyl group, 2-(3-carbamoyl) pyridyl group, 2-(3-carbamoyloxy) pyridyl group, 2-(4-cyano) pyridyl group, 2-(5-hydroxy) pyridyl group, 2-(4-carboxy) pyridyl group, 2-(5-trifluoromethyl) pyridyl group, 2-(4-methylthio) pyridyl group, 2-(5-methoxy) pyridyl group, 2-(5-methoxycarbonyl) pyridyl group, 2-(4-methylsulfonyl) pyridyl group, 2-(6-carbamoyl) pyrimidinyl group, 2-(5-carbamoyloxy) pyrimidinyl group, 2-(5-cyano) pyrimidinyl group, 2-(5-hydroxy) pyrimidinyl group, 2-(5-carboxy) pyrimidinyl group, 2-(5-trifluoromethyl) pyrimidinyl group, 2-(5-ethylthio methyl) pyrimidinyl group, 2-(5-methoxy) pyrimidinyl group, 2-(5-ethoxycarbonyl) pyrimidinyl group, 2-(5-methylsulfonyl) pyrimidinyl group, 2-(4-carboxymethyl) thiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy methyl) thiazolyl group, 2-(5-chloromethyl) thiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonylmethyl) thiazolyl group, 3-(5-carboxymethyl)-1,2,4-triazol-3-yl group, 5-carbamoyloxy methyl-1,2,4-triazol-3-yl group, 5-methoxycarbonylmethyl-1,2,4-triazol-2-yl group, 5-cyanomethyl-1,2,4-triazol-2-yl group, 5-methylsulfonyl methyl-1,2,4-triazol-2-yl group, 5-methyl sulphanyl methyl-1,2,4-triazol-2-yl group, 2-(5-carboxymethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy methyl) thiadiazolyl group, 2-(5-cyanomethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonylmethyl) thiadiazolyl group or 2-(5-methyl sulphanyl methyl) thiadiazolyl group is preferred, and group represented by phenyl group, 2-thiazolyl group, 2-thiadiazolyl group, 2-pyridyl group, 2-pyrimidinyl group, 4-pyrimidinyl group, 5-pyrimidinyl group, 3-triazolyl group, 5-tetrazolyl group, 2,3-methylenedioxyphenyl group, 4-methylenedioxyphenyl group, [1,3] thiazolo [5,4-b] pyridyl group, 4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl group, 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group, 4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl group, 4-methyl-5-trifluoromethyl-4H-[1,2,4] triazole-3 yl group, 5-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl group, 4-cyanophenyl group, 4-trifluoromethylphenyl group, 2-methylthio phenyl group, 3-methylthio phenyl group, 4-methylthio phenyl group, 4-methoxyphenyl group, 2-methoxycarbonyl phenyl group, 4-methoxycarbonylmethyl phenyl group, 4-methylsulfonyl phenyl group, 2-(5-hydroxymethyl) -thiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiazolyl group, 2-(4-methoxymethyl) thiazolyl group, 2-(5-cyano) thiadiazolyl group, 2-(5-chloromethyl) thiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonyl) thiazolyl group, 2-(5-hydroxy) thiadiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonylmethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-hydroxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-trifluoromethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 2-(5-cyanomethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methyl sulphanyl methyl) thiadiazolyl group, 2-(5-cyano) triazolyl group, 2-(5-hydroxymethyl) triazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) triazolyl group, 2-(5-methoxymethyl) triazolyl group, 2-(5-methoxycarbonyl)

Caution : Post-Edited Machine Translation

triazolyl group, 2-(5-methoxycarbonyl methyl) triazolyl group, 2-(5-cyanomethyl) triazolyl group, 2-(5-methylsulfonyl methyl) triazolyl group, 2-(5-methyl sulphanyl methyl) triazolyl group, 2-(4-cyano) pyridyl group, 2-(5-hydroxy) pyridyl group, 2-(5-trifluoromethyl)-pyridyl group, 2-(5-methoxy) pyridyl group, 2-(5-methoxycarbonyl) pyridyl group, 2-(5-cyano) pyrimidinyl group, 2-(5-hydroxy) pyrimidinyl group, 2-(5-trifluoromethyl) pyrimidinyl group, 2-(5-methoxy) pyrimidinyl group is more preferred.

D denotes the R¹² which may be substituted by R¹⁰. R¹⁰ and R¹² are the same meaning as aforesaid definition.

As R¹² of D, phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, ethylenedioxy phenyl group or methylenedioxyphenyl group are preferred, and phenyl group, pyridyl group, methylenedioxyphenyl group or ethylenedioxy phenyl group that may be substituted by R¹⁰ are more preferred.

Moreover, as R¹⁰ of D, R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹ is preferred, and R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³ is more preferred. Wherin, R¹¹¹ or R¹¹³ has the same said meaning.

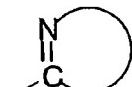
R² denotes hydrogen atom, halogen atom or C1-C6 alkyl group which may be substituted by R¹⁰. As R¹⁰ of R², R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹ is preferred, and R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³ is more preferred. R¹¹¹ and R¹¹³ has the same said meaning.

Accordingly as a further embodiment as D, the group which is proposed with for example phenyl group, 1-naphthyl group, 2-naphthyl group, 2-pyridyl group, 3-pyridyl group, 4-pyridyl group, 3,4-ethylenedioxy phenyl group, 2,3-ethylenedioxy phenyl group, 2,3-methylenedioxyphenyl group, 3,4-methylenedioxyphenyl group, 4-tolyl group, 3-carbamoyl phenyl group, 4-carbamoyloxy phenyl group, 4-carboxy phenyl group, 2-cyanophenyl group, 4-trifluoromethylphenyl group, 4-chlorophenyl group, 2-fluorophenyl group, 2,4-difluorophenyl group, 3-bromo phenyl group, 4-hydroxyphenyl group, 4-methylthio phenyl group, 2-fluoro-4-methylsulfonyl phenyl group, 2-methoxy-4-fluorophenyl group, 2-methoxyphenyl group, 3-methoxyphenyl group, 4-methoxycarbonyl phenyl group, 2-methylsulfonyl phenyl group, 4-fluoro-2-methylsulfonyl phenyl group, 3-methylsulfonyl phenyl group, 4-methylsulfonyl phenyl group, 2-(4-carbamoyl) pyridyl group, 3-(5-trifluoromethyl) pyridyl group, 3-(6-methoxycarbonyl) pyridyl group, 3-carboxy phenyl

Caution : Post-Edited Machine Translation

group, 3-carbamoyloxy methylphenyl group, 3-hydroxymethyl phenyl group, 4-cyanomethyl phenyl group, 4-methylthiomethyl phenyl group, 3-methylsulfonyl methylphenyl group, 3-methoxycarbonylmethyl phenyl group, 2-(5-carboxy) pyridyl group, 3-(5-cyanomethyl) pyridyl group, 2-(5-methylthio) pyridyl group, 2-(4-methoxymethyl) pyridyl group or 3-(5-methylsulfonyl) pyridyl group is preferred, and, the group which is proposed with for example phenyl group, 2-pyridyl group, 4-pyridyl group, 2,3-methylenedioxyphenyl group, 3,4-methylenedioxyphenyl group, 4-tolyl group, 2-cyanophenyl group, 4-trifluoromethylphenyl group, 4-chlorophenyl group, 2-fluorophenyl group, 2,4-difluorophenyl group, 4-methylthio phenyl group, 2-fluoro-4-methylsulfonyl phenyl group, 2-methoxy-4-fluorophenyl group, 2-methoxyphenyl group, 3-methoxyphenyl group, 2-methylsulfonyl phenyl group, 4-fluoro-2-methylsulfonyl phenyl group, 3-methylsulfonyl phenyl group, 4-methylsulfonyl phenyl group, 3-(5-trifluoromethyl) pyridyl group, 3-(6-methoxycarbonyl) pyridyl group, 3-hydroxymethyl phenyl group, 4-methylthiomethyl phenyl group, 3-methylsulfonyl phenyl group, 2-(4-methoxymethyl) pyridyl group or 3-(5-methylsulfonyl) pyridyl group is more preferred.

Formula (II)



(II)

denotes monocycle or bicycle heteroaryl group which may be substituted by R¹⁰ containing nitrogen atom at the adjacent of carbon atom bonded to amide group.

As monocycle or bicycle heteroaryl group of the aforesaid formula (II), for example 2-thiazolyl group, 4-thiazolyl group, 2-imidazolyl group, 3-iso thiazolyl group, 1,2,4-thiadiazol-3-yl group, 1,2,4-thiadiazol-5-yl group, 1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 2-triazolyl group, 2-oxazolyl group, 3-isoxazolyl group, pyrazinyl group, 2-pyridyl group, 2-pyrimidinyl group, 3-pyrido [3,2-d][1,3]thiazol-2-yl group or 2-benzothiazolyl group and the like is preferred.

As R¹⁰ of the aforesaid formula (II), R¹¹² or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹² is preferred, and R¹¹⁴ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹⁴ is more preferred. Wherein, as for R¹¹², for example hydrogen atom, carbamoyl group, carboxyl group, sulphamoyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, aralkyl group, aryl group, arylthio group, aryl sulphonyl group, aroyl group, aroxy group, straight chain C1-C6 alkyl group, C1-C6

Caution : Post-Edited Machine Translation

alkylthio group, C1-C6 alkyl sulphinyl group, C1-C6 alkylsulfonyl group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxy carbonyl group or C3-C6 cycloalkyl oxy group and the like is proposed, as R¹¹⁴, for example hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, aryl group, arylthio group, straight chain C1-C6 alkyl group, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkoxy group or C1-C6 alkoxy carbonyl group and the like are nominated.

Accordingly as a further embodiment as formula (II), group represented by for example 2-thiazolyl group, 2-imidazolyl group, 3-iso thiazolyl group, 1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 1,2,4-thiadiazol-5-yl group, 2-oxazolyl group, isoxazol-3-yl group, 2-pyridyl group, 2-pyrazinyl group, 2-pyrimidinyl group, 2-benzothiazolyl group, 2-(4-carbamoyl) thiazolyl group, 2-(4-carbamoyloxy) thiazolyl group, 2-(5-cyano) thiazolyl group, 2-(4-hydroxymethyl) thiazolyl group, 2-(5-hydroxymethyl) thiazolyl group, 2-(4-carboxy) thiazolyl group, 2-(5-bromo) thiazolyl group, 2-(5-chloro) thiazolyl group, 2-(5-chloro-4-methyl) thiazolyl group, 4-(1-methoxyethyl)-thiazol-2-yl group, 2-(4-methoxymethyl) thiazolyl group, 2-(4-trifluoromethyl) thiazolyl group, 2-(4-isopropyl) thiazolyl group, 2-(4-methyl) thiazolyl group, 4-(1-hydroxyethyl)-thiazol-2-yl group, 2-(4-ethylthio) thiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiazolyl group, 2-(4-methoxymethyl) thiazolyl group, 2-(4-methoxycarbonyl) thiazolyl group, 2-(4-methylsulfonyl) thiazolyl group, 4-(4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-2-yl-sulphanyl methyl)-thiazol-2-yl group, 4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-2-yl-sulphanyl methyl)-thiazol-2-yl group, 2-(5-carbamoyl)-thiadiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy) thiadiazolyl group, 2-(5-cyano) thiadiazolyl group, 2-(5-hydroxymethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-carboxy) thiadiazolyl group, 2-(5-bromo) thiadiazolyl group, 2-(5-methylthio) thiadiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methylsulfonyl) thiadiazolyl group, 5-(3-carboxy) thiadiazolyl group, 5-(3-hydroxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-carbamoyl) thiadiazolyl group, 5-(3-trifluoromethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methylthio) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methylsulfonyl) thiadiazolyl group, 2-(4-carbamoyl) pyridyl group, 2-(4-carbamoyloxy) pyridyl group, 2-(5-cyano) pyridyl group, 2-(5-hydroxymethyl) pyridyl group, 2-(4-carboxy) pyridyl group, 2-(5-bromo) pyridyl group, 2-(4-ethylthio) pyridyl group, 2-(5-trifluoromethyl) pyridyl group, 2-(4-methoxy) pyridyl group, 2-(4-methoxymethyl) pyridyl group, 2-(4-methoxycarbonyl) pyridyl group, 2-(4-methylsulfonyl) pyridyl group, 3-pyrido [3,2-d][1,3] thiazol-2-yl group, 2-(5-carbamoyl) thiadiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy) thiadiazolyl group, 2-(5-cyano) thiadiazolyl group, 4-(6-carbamoyl) pyrimidinyl group, 4-(5-carbamoyloxy) pyrimidinyl group, 4-(6-cyano)-pyrimidinyl group, 4-(6-hydroxymethyl)-pyrimidinyl group, 4-(5-carboxy)-pyrimidinyl group, 4-(5-trifluoromethyl)-

Caution : Post-Edited Machine Translation

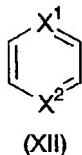
pyrimidinyl group, 4-(5-ethylthio methyl)-pyrimidinyl group, 4-(5-methoxymethyl)-pyrimidinyl group, 4-(5-cthoxycarbonyl)-pyrimidinyl group, 4-(5-methylsulfonyl)-pyrimidinyl group, 2-(5-chloromethyl) thiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonylmethyl) thiazolyl group, 2-(4-carboxymethyl methyl) thiazolyl group, 2-(5-carbamoyloxy methyl) thiazolyl group, 3-(5-methoxymethyl) triazolyl group, 3-(5-methoxycarbonylmethyl) triazolyl group, 5-methylsulfonyl methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-methylthio methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-carbamoyloxy methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-cyanomethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-methoxycarbonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group or 5-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group is preferred, and group represented by 2-thiazolyl group, 3-iso thiazolyl group, 1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 1,2,4-thiadiazol-5-yl group, 2-pyridyl group, 2-(4-carbamoyloxy) thiazolyl group, 2-(5-cyano) thiazolyl group, 2-(5-hydroxymethyl) thiazolyl group, 2-(4-carboxy) thiazolyl group, 2-(5-bromo) thiazolyl group, 2-(5-trifluoromethyl) thiazolyl group, 2-(4-methoxymethyl) thiazolyl group, 2-(4-methoxycarbonyl) thiazolyl group, 2-(4-methylsulfonyl) thiazolyl group, 2-(5-cyano) thiadiazolyl group, 2-(5-methylthio) thiadiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 2-(5-methylsulfonyl) thiadiazolyl group, 5-(3-hydroxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxymethyl) thiadiazolyl group, 5-(3-methoxycarbonyl) thiadiazolyl group, 2-(4-carbamoyloxy) pyridyl group, 2-(5-cyano) pyridyl group, 2-(5-hydroxy methyl) pyridyl group, 2-(5-bromo) pyridyl group, 2-(5-trifluoromethyl) pyridyl group, 2-(4-methoxy) pyridyl group, 2-(4-methoxymethyl) pyridyl group, 2-(4-methoxycarbonyl) pyridyl group, 3-pyrido [3,2-d][1,3] thiazol-2-yl group, 4-(6-cyano) pyrimidinyl group, 4-(6-hydroxymethyl) pyrimidinyl group, 4-(5-trifluoromethyl) pyrimidinyl group, 4-(5-methoxymethyl) pyrimidinyl group, 2-(5-chloromethyl) thiazolyl group, 2-(5-methoxycarbonylmethyl) thiazolyl group, 5-methylsulfonyl methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group, 5-methylthiomethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group or 5-methoxycarbonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl group is more preferred.

R^2 denotes a hydrogen atom, halogen atom or C1-C6 alkyl group which may be substituted by R^{10} . As R^{10} of R^2 , R^{111} or the hydrocarbon group which may be substituted by R^{111} is preferred, and R^{113} or the hydrocarbon group which may be substituted by R^{113} is more preferred.

R^{111} and R^{113} has the same said meaning.

In a further embodiment as R^2 , methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, fluorine atom and hydrogen atom are more preferred.

When both X1 and X2 of group represented by following formula (XII)



(same as in the aforesaid definition) in formula (1) is CH, the case that X1 is nitrogen atom and X2 is CH is preferred, and the case in which both X1 and X2 are CH is more preferred.

R¹ denotes -S-(O) p-A, -S(O)q-B or -O-D.

Among these, it is preferred to be -S(O)p-B or -O-D.

R² denotes a hydrogen atom, halogen atom or C1-10 alkyl group which may be substituted by R¹⁰.

Among these, it is preferred to be hydrogen atom or halogen atom, and it is more preferred to be hydrogen atom.

As C1-10 alkyl group of R², C1-C6 alkyl group is preferred.

As R² halogen atom, it is preferred to be fluorine atom, chlorine atom or bromine atom, and it is more preferred to be fluorine atom or chlorine atom.

As benzamide derivative represented by formula (1) in accordance with this invention, compound such as for example 2-amino-4-fluoro-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl-N-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-methyl sulphanyl-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide, 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl methyl)-thiazol-2-yl] benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazole-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(2,5-dimethyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)

Caution : Post-Edited Machine Translation

benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl) benzamide, 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl) benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl) benzamide, 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide, 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide, 2-amino-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-4-fluoro-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(thiazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-phenoxy-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-phenoxy-N-[4-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-2-yl-sulphanyl methyl)-thiazol-2-yl] benzamide, 2-amino-5-(4-fluoro-2-methylsulfonyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide, 2-amino-5-(2-methylsulfonyl-phenoxy)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl) benzamide or 2-amino-3-phenoxy-5-(2-methylsulfonyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide and the like are nominated.

Benzamide derivative in accordance with this invention is possible to exist as pharmacologically acceptable salt. As aforesaid salt, acid addition salt or base addition salt is nominated.

As aforesaid acid addition salt, the acid addition salt which is acid halide salt such as for example hydrochloride, hydrofluoric acid salt, hydrobromic acid salt, hydroiodic acid salt or the like, inorganic acid salt such as for example nitrate, perchlorate, sulfate, phosphate, carbonate or the like, lower alkyl sulfonate such as for example methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, ethanesulfonic acid salt or the like, aryl sulfonate such as for example benzensulphonate, p-toluenesulfonate or the like, organic salt such as for example fumarate, succinate, citrate, tartrate, oxalate, maleate or the like and organic acid such as for example amino acid or the like such as for example glutamic acid salt, aspartate or the like is nominated.

Moreover, as far as aforesaid base addition salt is concerned, salt of alkali metal salt such as for example sodium, potassium and the like, alkaline earth metal salt such as for example calcium,

Caution : Post-Edited Machine Translation

magnesium and the like, ammonium salt, organic base such as for example guanidine, triethylamine, dicyclohexylamine and the like is nominated. Furthermore the compound of this invention may be present as free compound or solvate of salts thereof, preferably hydrate.

As for the compound in accordance with this invention, there is the case that tautomer or stereoisomer such as for example optical isomer, diastereoisomer, geometric isomer or the like is present depending on the state of substituent thereof. It does not need to say that all these isomers are included in compound in accordance with this invention.

Furthermore, there is no need to say that arbitrary mixture of isomers thereof is included in compound in accordance with this invention.

Because of the compound of this invention having glucokinase activation action, it is useful as therapeutic drug and/or prophylactic for diabetes, and moreover prophylactic of complication of diabetes mellitus.

Wherein, complication of diabetes mellitus is about disease complicated by developing diabetes mellitus, and for example diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neurosis, diabetic arteriosclerosis and the like are nominated as complication of aforesaid diabetes mellitus.

Compound in accordance with this invention can adapt itself to both diabetes mellitus of type of IDDM, Insulin dependent diabetes mellitus and NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus.

Moreover, as for IDDM, Insulin dependent diabetes mellitus, it is considered that it is onset by being added insulin resistance due to obesity to predisposition of insulin resistance with skeletal muscle and hereditary insulin secretion decrease and it is mainly onset in adult. Moreover, as for aforesaid insulin-dependent diabetes mellitus, classification of I type and II type can be advocacy by predisposition thereof.

As for the compound in accordance with this invention, it is considered that it is useful for II type diabetes mellitus that was impossible to achieve lowering of blood glucose level satisfactory with prior art diabetes mellitus drug in addition to I type insulin-dependent diabetes mellitus.

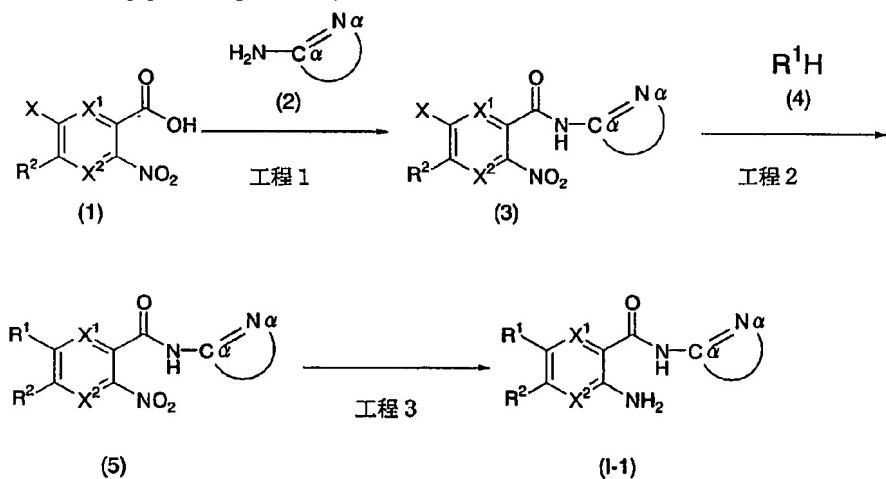
Caution : Post-Edited Machine Translation

Moreover, in II type diabetes mellitus, it is marked a level of postprandial hyperglycemia is lasted for a long time compared to healthy person. However, compound in accordance with this invention is useful for this II type diabetes mellitus.

Below a process for the production of the compounds of this invention will be explained.

It is possible to be produced compound of this invention (1) readily using well known reaction means or according to itself a well-known method.

Moreover, as for the compound of general formula (1) of this invention, it is produced by the synthesis using solid phase such as for example combinatorial method or parallel method which is markedly developed recently in addition to synthesis in ordinary liquid phase. It can be produced using for example following process preferably.



(in formula, each symbol is same as in the aforesaid definition).

(step 1).

This step is a process to produce compound (3) by reacting carboxylic acid compound (1) or reactive derivative thereof and amino compound containing monocyclic or bicyclic heteroaryl group which may be substituted by R¹⁰ represented by aforesaid formula (II) or salts thereof.

This reaction can be carried out by ordinary amide formation reaction in accordance with a process with literature (for example Base and experiment of peptide synthesis, Nobuo Izumiya et al., Maruzen, 1983, Comprehensive Organic Synthesis, vol 6, Pergamon Press Co, 1991 or the like) or method in accordance with it, or by combining these and normal method, in other words, it can be

Caution : Post-Edited Machine Translation

carried out by using well-known condensing agent in a person skilled in the art, or usable method in a person skilled in the art such as the ester activation method, mixed acid anhydride method, acid chloride method, carbodiimide method.

As such amide forming reagent, for example thionyl chloride, N,N-dicyclohexylcarbodiimide, 1-methyl-2-bromo pyridinium iodide, N, N'-carbonyldimidazole, diphenyl phosphoryl chloride, diphenyl phosphoryl acid, N, N'-disuccinimidyl carbonate, N, N'-disuccinimidyl oxalate, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, ethylchloroformate, chloro formic acid isobutyl ester or benzo tri azo-1-yl-oxy-tris (dimethylamino) phosphonium hexafluoro phosphate and the like are proposed, and wherein for example thionyl chloride, N,N-dicyclohexylcarbodiimide or benzo tri azo-1-yl-oxy-tris (dimethylamino) phospho aluminum hexafluoro phosphate and the like are suitable.

Moreover, in amide forming reaction, base, condensation assistant may be used with the aforesaid amide forming reagent.

As used base, for example tertiary aliphatic amine such as for example trimethylamine, triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, N-methylmorpholine, N-methylpyrrolidine, N-methylpiperidine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undeca-7-en (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0] nona-5-en (DBN) or the like, aromatic amine and the like such as for example pyridine, 4-dimethylaminopyridine, picoline, lutidine, quinoline or isoquinoline and the like are proposed, and wherein for example tertiary aliphatic amine and the like is preferred, and in particular for example triethylamine or N,N-diisopropyl ethylamine and the like is suitable.

As used condensation assistant, for example N-hydroxybenzotriazole hydrate, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximide or 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazole and the like are nominated, wherein for example N-hydroxybenzotriazole and the like is suitable.

Amount of used amino compound (2) differs depending on used compound and kind of solvent and other reaction conditions, usually it is 0.02 to 50 equivalents, preferably 0.2 to 2 equivalent with respect to 1 equivalent of carboxylic acid compound (1) or reactive derivative thereof.

Wherein, as reactive derivative, it is derivative usually used in a sphere of organic chemistry, for example active ester derivative, active amide derivative and the like are nominated.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Amount of used amide forming reagent differs depending on used compound, kind of solvent and other reaction conditions, usually it is 1 to 50 equivalents, preferably 1 to 5 equivalent with respect to 1 equivalent of carboxylic acid compound (1) or reactive derivative thereof.

Amount of used condensation assistant differs depending on used compound, kind of solvent and other reaction conditions, usually it is 1 to 50 equivalents, preferably 1-5 equivalent with respect to 1 equivalent of carboxylic acid compound (1) or reactive derivative thereof.

Amount of used base differs depending on used compound, kind of solvent and other reaction conditions, usually it is 1 to 50 equivalents, preferably 3-5 equivalent.

As the reaction solvent used in this step, for example insert organic solvent, and it is not restricted in particular so long as there is not hindrance of reaction. However, as embodiments for example methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane, trichloroethane, N,N-dimethylformamide, ethyl acetate ester, acetic acid methyl ester, acetonitrile, benzene, xylene, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane or a mixed solvent thereof is proposed, and in particular for example methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile or N,N-dimethylformamide and the like is suitable from point of suitable reaction temperature security.

The reaction temperature is -100 degrees to boiling point of solvent temperature, preferably 0 to 30 degrees.

The reaction time is 0.5 to 96 hours, preferably 3 to 24 hours .

Base , amide formation reagent, condensation assistant used in this step 1 can be used singly or combination of two or more.

When compound (3) is containing protecting group, aforesaid protecting group can be suitably eliminated. Elimination of aforesaid auxiliary group can be carried out by a process in accordance with literature (Protective Groups In Organic Synthesis, written by T.W.Green, 2nd Edition, John Wiley&Sons Co, 1991 or the like), method in accordance with it or combining these and normal method.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Compound (3) obtained in this way can be subjected to next step by isolating and purifying by using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography and the like or without being isolated and purified.

(Step 2).

This step is a process to produce compound (5) by reacting amide compound (3) obtained in aforesaid step 1 and compound (4).

In this reaction, base may be added to reaction system in accordance with requirements. As used compound (4), phenol derivative or thiol derivative is preferred. As said phenol derivative or thiol derivative, for example phenol, thiophenol, thio imidazole, thio triazole and the like are nominated. Amount of used compound (4) differs depending on used compound, kind of solvent and other reaction conditions, usually it is 2-50 equivalents, preferably 2-5 equivalents with respect to amino derivative (3) 1 equivalent. As used base, for example tertiary aliphatic amine such as for example trimethylamine, triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, N-methylmorpholine, N-methylpyrrolidine, N-methylpiperidine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undeca-7-en (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0] nona-5-en (DBN) or the like, for example aromatic amine such as for example pyridine, 4-dimethylaminopyridine, picoline, lutidine, quinoline or isoquinoline and the like, for example alkali metal such as for example metallic potassium, metallic sodium, metallic lithium and the like, for example alkali metal hydride such as for example sodium hydride, potassium hydride and the like, for example alkali metal alkylation such as for example butyllithium and the like, for example alkali metal alkoxide such as for example potassium-tert butyrate, sodium ethylate or sodium methylate and the like, for example alkali metal hydroxide such as for example potassium hydroxide, sodium hydroxide and the like, for example alkali metal carbonate and the like such as for example potassium carbonate and the like are proposed, wherein for example tertiary aliphatic amine, alkali metal hydride or alkali metal carbonate is preferred, and in particular for example triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, sodium hydride or potassium carbonate is suitable.

Amount of used aforesaid base differs depending on used compound, kind of solvent and other reaction conditions, it is usual 0 to 50 equivalents, more preferably 2-10 equivalents with respect to amide compound (3) 1 equivalent. The said base is possible to be used one or two kinds or more in accordance with requirements.

Caution : Post-Edited Machine Translation

As used insert organic solvent, it is not restricted in particular as far as not hindrance in reaction. However, as embodiments for example methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane, trichloromethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, ethyl acetate ester, acetic acid methyl ester, acetonitrile, benzene, xylene, water, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran or mixed solvent thereof and the like are nominated.

Compound (5) obtained in this way can be isolated and purified by using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography and the like.

(Step 3). This step is a process to produce compound (1-1) in accordance with this invention by reducing compound (5). As for reductive reaction which is used in this step, well-known process in a person skilled in the art is used. As the reductive reaction used in this step, as embodiments for example (1) catalytic reduction method using hydrogen, formic acid, ammonium formate, hydrazine hydrate and palladium, platinum, nickel catalyst, (2) reduction method using hydrochloric acid, ammonium chloride and iron, (3) reduction method using methanol and tin chloride, and the like is nominated.

Amount of reducing agent used in the aforesaid reductive reaction differs depending on compound and kind of solvent, other reaction conditions to be used, however, it is usually 1-50 equivalents, preferably 2 to 20 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (5).

The reaction solvent used is not restricted in particular so long as the reaction is not hindered. However, it is possible to use for example halogenated hydrocarbons such as for example dichloromethane, chloroform and the like, ethers such as for example diethyl ether, tert-butyl methyl ether, tetrahydrofuran and the like, amides such as for example N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, sulphoxides such as for example dimethylsulfoxide and the like, nitriles such as for example acetonitrile and the like, an alcohol such as for example methanol, ethanol, propanol and the like, aromatic hydrocarbon species such as for example benzene, toluene, xylene and the like, water or mixed solvent thereof.

Caution : Post-Edited Machine Translation

The reaction temperature and the reaction time are not restricted in particular. However, the reaction is carried out for 1 to 20 hours approx and preferably 1 to 5 hours approx at reaction temperature of -10 to around 100 degrees and preferably 0 to around 50 degrees.

The compound (1-1) obtained in this way in accordance with this invention can be subjected to next step without being isolated or after being purified by well known separation and refinement means, for example, using the like of concentration, vacuum concentration, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography and the like.

The compound of above-mentioned each step may contain protecting group on each substituent. It is possible that aforesaid protecting group is eliminated suitably in each step using well known method, a process in accordance with this or combined process of these and normal method . As for the embodiment of removal, suitable elimination reaction is possible according to compound, type of reaction and other reaction conditions. However, the case wherein each protecting group is eliminated individually, the case wherein each protecting group is simultaneously eliminated, and the like are considered, and this can be suitably selected by a person skilled in the art. As aforesaid protecting group, for example, protecting group of hydroxy group, protecting group of amino group, protecting group of carboxyl group, protecting group of aldehyde, protecting group of keto group and the like are nominated. Moreover, the order of elimination of aforesaid protecting groups is not in particular limited.

As protecting group of hydroxy group, for example lower alkyl silyl group such as for example tert-butyldimethylsilyl group, tert-butyl diphenyl silyl group and the like, lower alkoxyethyl group such as for example methoxymethyl group, 2-methoxyethoxymethyl group and the like, aralkyl group such as for example benzyl group, p-methoxybenzyl group and the like, acyl group and the like such as for example for example formyl group, acetyl group and the like are proposed, and among these tert-butyldimethylsilyl group, acetyl group and the like are in particular preferred.

As protecting group of amino group, for example aralkyl group such as for example benzyl group, p-nitrobenzyl and the like, acyl group such as for example formyl group, acetyl group and the like, lower alkoxy carbonyl group such as for example ethoxycarbonyl group, tert butoxycarbonyl group and the like, aralkyloxy carbonyl group and the like such as for example benzyloxycarbonyl group, p-nitrobenzyl oxycarbonyl group and the like are proposed, and among these nitrobenzyl, tert butoxycarbonyl group, benzyloxycarbonyl group and the like are in particular preferred.

Caution : Post-Edited Machine Translation

As protecting group of carboxyl group, for example lower alkyl group such as for example methyl group, ethyl group, tert-butyl group and the like, aralkyl group and the like such as for example benzyl group, p-methoxybenzyl group and the like are nominated, and among these methyl group, ethyl group, tert-butyl group, benzyl group and the like are in particular preferred.

As protecting group of keto group, for example dimethyl ketal group, 1,3-dihydroxirane group, 1,3-dioxolane group, 1,3-dithiane group, 1,3-dithiolane group and the like are proposed, and among these dimethyl ketal group, 1,3-dioxolane group and the like are more preferred.

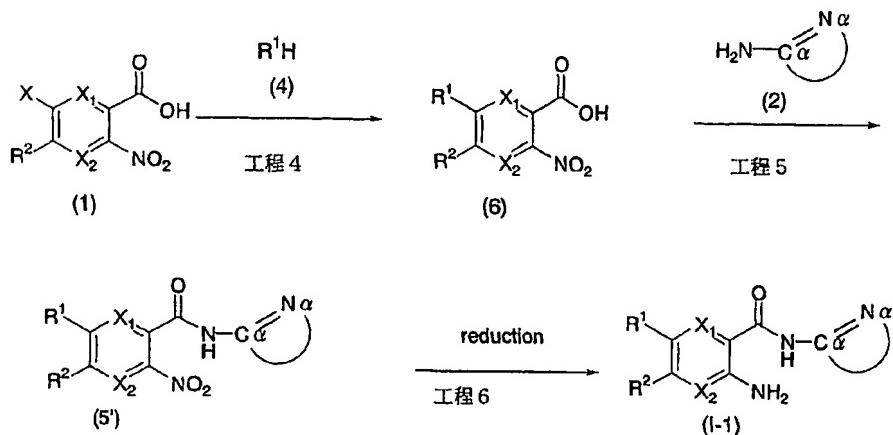
As protecting group of aldehyde group, for example, dimethylacetal group, 1,3-dihydroxirane group, 1,8-dioxolane group, 1,3-dithiane group, 1,3-dithiolane group and the like are proposed, and among these dimethylacetal group, 1,3-dioxolane group and the like are more preferred.

When the compound in accordance with this invention is produced, in order to proceed the reaction efficiently protecting group may be introduced to functional group. The introduction of these protecting groups can be suitably-selected by a person skilled in the art, and the elimination of protecting groups can be carried out by process such as for example aforesaid protective groups in organic synthesis, method in accordance with this or combining these processes and normal method. Moreover, the order of elimination of protecting groups can be suitably-selected by a person skilled in the art.

Compound (I-1) obtained in this way can be subjected to next step without being isolated and purified or isolated and purified by well known separation and refinement means, for example using the like of concentration, vacuum concentration, crystallization, reprecipitation, solvent extraction, chromatography and the like.

Moreover, the compound in accordance with this invention (I-1) can be produced by the following step.

Caution : Post-Edited Machine Translation



(each symbol is the same as in the aforesaid definition)

In the aforesaid step 4, step 5 and step 6, the reaction can be carried out with the amount of reagent, the reaction solvent, reaction temperature and other reaction conditions in the same way as in aforesaid step 2, step 1 and step 3.

When a protecting group is necessary in R^2 , the protecting group is suitably-selected by a person skilled in the art, and it can be carried out by process such as for example aforesaid protective groups in organic synthesis, method in accordance with this or combining these processes and normal method.

Compounds (6), (5') obtained in this way can be subjected to next step without being isolated and purified or after isolation and separation by well known separation and refinement means, for example by using the like of concentration, vacuum concentration, crystallization, reprecipitation, solvent extraction and the like it.

Compound in accordance with this invention (I-1) can be isolated and purified by using the like of well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, crystallization, reprecipitation, solvent extraction and the like.

In the aforesaid step 1 to 6, elimination of protecting groups differs depending on the type and stability of compound of aforesaid protecting group, it can be carried out in accordance with an item mentioned above (Protective Groups In Organic Synthesis, T.W.Green young, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991 or the like) or by combining method in accordance with it and normal method.

Caution : Post-Edited Machine Translation

It can be carried out by for example solvolysis using acid or base, chemical reduction or catalytic reductions using palladium carbon catalyst, Raney nickel and the like.

It is possible that the benzamide compound which is put forward by this invention is present as pharmacologically acceptable salt. Aforesaid salt is described in "Conditions for carrying out this invention" and formula (1).

Using compound represented by formula (I-1), it can be produced in accordance with normal methods. In an embodiment, when compounds of the aforesaid (1), (1-1) contain basic group derived from for example amino group, pyridyl group within the aforesaid molecule, it can be converted into pharmacologically acceptable salt corresponding to it by treating aforesaid compound with acid.

As aforesaid acid addition salt, the acid addition salt for example acid halide salt such as for example hydrochloride, hydrofluoric acid salt, hydrobromic acid salt, hydroiodic acid salt or the like, inorganic acid salt such as for example nitrate, perchlorate, sulfate, phosphate, carbonate or the like, lower alkyl sulfonate such as for example methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, ethanesulfonic acid salt or the like, aryl sulfonate such as for example benzenesulphonate, p-toluenesulfonate or the like, organic acid salt such as for example fumarate, succinate, citrate, tartrate, oxalate, maleate or the like and organic acid of amino acid such as for example glutamic acid salt, aspartate or the like are nominated. Moreover, when the compound of this invention contains acidic group in aforesaid group, when for example carboxyl groups is contained, it is possible to convert into the pharmacologically acceptable salt corresponding to it by treating aforesaid compound with base. As aforesaid base addition salt, for example salts with alkali metal salt such as for example sodium, potassium and the like, alkaline earth metal salt such as for example calcium, magnesium and the like, ammonium salt, organic base such as for example guanidine, triethylamine, dicyclohexylamine and the like are nominated. The compound of this invention may exist as free compound or arbitrary hydrate of salts thereof or solvate furthermore.

Next, the glucokinase activation action displayed by the compound represented by general formula (1) in accordance with this invention, accompanying hypoglycemic action and examination process thereof are shown.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Measurement of excellent glucokinase activation action displayed by the compound of this invention represented by general formula (1) can be carried out by process in accordance with literature (for example, Diabetes, vol. 45, pp.1371-1677, 1996 or the like) or method in accordance with it.

Glucokinase activity is not directly measured by glucose-6-phosphoric acid, however the level of activation of glucokinase is investigated by measuring the amount of Thio-NADH produced when glucose-6-phosphoric acid dehydrogenase which is the reporter enzyme forming phospho gluconolactone from glucose-6-phosphoric acid.

Recombinant human liver GK used with this assay was expressed in E.coli as FLAG fusion protein and was purified with ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma).

The assay was performed at 30 degrees using flat bottom 96-well plate. 69 µl aliquote of Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2, 2 mM MgCl₂, 1 mM ATP, 0.5 mM TNAD, 1mM dithiothreitol) was introduced, and DMSO solution of compound or DMSO as control 1µl was added. Next, Enzyme mixture (FLAG-GK, 20 U/ml G6PDH) 20µl cooled on ice was added, and thereafter, 25 mM glucose 10 µl which is the substrate was added, and reaction was started (2.5 mM = the final glucose concentration).

After the start of reaction, increase of absorbance at 405 nm was measured for ten minutes every 30 seconds, and increment for the first five minutes was used, and evaluation of compound was carried out. The FLAG-GK was added so that the absorbance increment for five minutes comprised between 0.05-0.1 in the presence of 1 % DMSO.

As a number to denote GK activity of compound, AC200 was used. The definition of AC200 shows compound concentration necessary to increase the OD to 2 times thereof (200 %), when the OD value with DMSO control is 100 %.

AC200 value was used as index of GK activated ability, and when, GK activated ability was measured, as a result, the compound groups shown in the following Production Example showed activity of 200 % with 10 µM or less.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Next, the fact that the compound of this invention having the aforesaid GK activated action represented by general formula (1) shows excellent sugar depression action was demonstrated for example by the following test process.

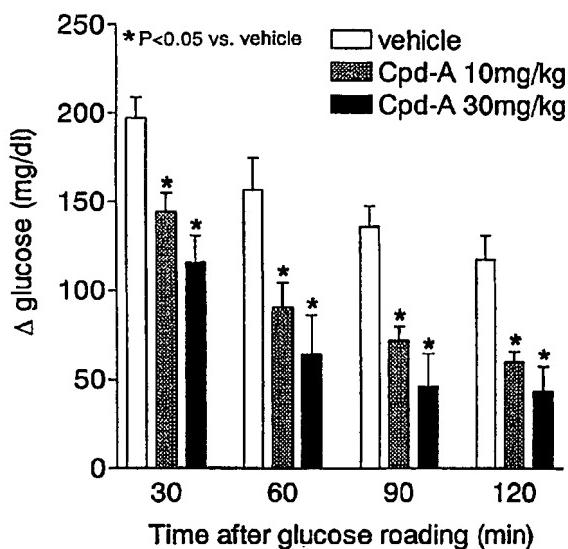
Compound of Production Example 33 included in this invention was selected in order to demonstrate that the compound contained in this invention showed actual hypoglycemic action, and hypoglycemic action was examined. Using mouse, after glucose loading, said compound was administered and the effect on the blood glucose level influence was examined. Examination process and the test results thereof are shown below.

Examination Method

Male ICR mice (8-11 weeks old, n = 5) bred under free feeding, water intake conditions were fasted from the examination previous night, and the tip of tail was slightly cut with scissors, and blood was collected. Thereafter, compound suspended in 0.5 % methyl cellulose solution in which glucose was dissolved was orally-administered. Moreover, as control group, 0.5 % methyl cellulose solution in which glucose was dissolved was orally-administered to rat. Collection of blood was carried out every 30 minutes after test drug medicine administration, and centrifugation of the obtained blood was carried out, and plasma was separated. Blood glucose level in plasma was determined using commercial measurement reagent (Determiner GL-E (Kyowa Medics)) by glucose oxidase method. Moreover, insulin concentration in plasma was determined using commercial measurement kit (Morinaga Life Science Laboratory) by enzyme immunoassay. Analysis of the obtained numerical value was carried out using Student T test, and statistical significant difference thereof was calculated. The results thereof are shown in the following Table 1.

Table 1.

Caution : Post-Edited Machine Translation



In above-mentioned (Table 1), Cpd-A denotes the compound proposed in the following Production Example 33.

Moreover, the hypoglycemic action of the compound in accordance with this invention can be carried out by process in literature (Proc. Natl. Acad. Sci. 1995.92.3096-3099), a process in accordance with this or combining these and the normal method in addition to the process described in aforesaid examination process.

Compound of Production Example 1 to 117 all showed activity of 200 % at 10 µM or less, using AC200 value as index of GK activated ability of compound. Accordingly the compounds in accordance with this invention are useful as drug for prevention and treatment of diabetes mellitus.

Because, as a result of above, benzamide derivative represented by the general formula (I) shows hypoglycemic action by activating glucokinase, it is useful as prophylactic and/or therapeutic drug of diabetes mellitus, or as prophylactic of complication of diabetes mellitus such as for example diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic arteriosclerosis, diabetic ischemic cardiac disease or the like. Moreover, because the compound represented by general formula (I) in accordance with this invention has glucokinase activation action, it is useful for non-insulin dependent diabetes mellitus in addition to insulin dependent diabetes mellitus.

Caution : Post-Edited Machine Translation

It is possible that novel amino benzamide derivative represented by formula (1) is administered orally or aorally. When the compound in accordance with this invention is clinically applied, , it is pharmaceutically formulated into various forms in accordance with administrative form thereof, with addition of pharmacologically acceptable additives, and it can be administered.

As additives in such cases, various additive which is usually used in pharmaceutical preparation sphere, can be used and for example gelatin, lactose, refined sugar, titanium oxide, starch, crystalline cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethylcellulose, maize starch, micro crystalline wax, white petrolatum, magnesium metasilicate aluminate, anhydrous calcium phosphate, citric acid, citric acid three sodium, hydroxypropylcellulose, sorbitol, sucrose fatty acid ester, polysorbate, sucrose fatty acid ester, polyoxyethylene hardened castor oil, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, light anhydrous silicic acid, talc, vegetable oil, benzyl alcohol, gum arabic, propylene glycol, polyalkylene glycol, cyclodextrin or hydroxypropyl dextrin and the like are nominated.

As pharmaceutically formulated formulation with a mixture with these additives , for example solid agent such as tablet, encapsulated formulation, granule, powder, suppository and the like or liquid formulation such as for example syrup, injection or elixir agent and the like are proposed, and these can be prepared according to ordinary process in a sphere of formulation. Moreover, in liquid formulation, it may be a form to dissolve or suspended in water or other suitable vehicle at the time of use. Moreover, in case of injection in particular, it may be dissolved or suspended in physiological saline or glucose liquid in accordance with requirements, and further buffer agent and preservative may be added.

It is possible that these formulations contain the compound in accordance with this invention in proportion of total agent of 1.0-100 wt.% and preferably 1.0 to 60 wt.%.

When the compound in accordance with this invention is used for example in clinical field, the dose and administration frequency thereof are different depending on the distinction of sex, age, body weight of the patient, the level of symptom or the type and range of target treatment effect, however, in the case of oral-administration, generally it is 0.1 to 100 mg/Kg once or divided into several times per adult per day, and in case of aoral administration, it is preferred to be administered 0.001 to 10 mg/kg once to several times 1.

Ideal form for Carrying Out the Invention

Caution : Post-Edited Machine Translation

Hereinafter, this invention is described in concrete terms using Preparation Example and Production Example furthermore. But it should be understood however, that this invention is in no way restricted by these Examples.

Preparation Example 1

10 pts. of compound of Production Example 1, heavy magnesium oxide 15 pts. and milk sugar 75 pts. were uniformly mixed and made into powdered drug of 350 μm or less powder or subtle granular. This powder was introduced into capsule container, and encapsulated formulation was made.

Preparation Example 2

45 pts. of compound of Production Example 1, starch 15 pts., milk sugar 16 pts., crystalline cellulose 21 pts., polyvinyl alcohol 3 pts. and distilled water 30 pts. were uniformly mixed, and thereafter, it was pulverised and granulated and was dried, and thereafter, sieve separated, and granule of size of a diameter of 1410 to 177 μm was made.

Preparation Example 3

Granule was produced by process same as in Preparation Example 2, and thereafter, calcium stearate 3 pts. with respect to this granule 96 pts. was added, and it was compression-molded, and tablet of a diameter of 10 mm was produced.

Preparation Example 4

Crystalline cellulose 10 pts. and calcium stearate 3 pts. with respect to granule 90 pts. obtained by process of Preparation Example 2 were added, and compression-molding was carried out and made tablet of a diameter of 8 mm, thereafter, syrup gelatin, precipitated calcium carbonate mixed suspension were added to this, and sugar-coated tablet was produced.

Hereinafter, this invention will be described in concrete terms by Preparation Example, Production Example, Reference Example furthermore. However, in this invention, there are not any restrictions in any way by these.

In thin layer chromatograph of Example, Silicage1 60F245 (Merck) was used as plate and UV detector was used as detection method. As silica gel for column, WakogelTM C-300 (Wako Jyunyaku) was used and as silica gel for reverse phase column, LC-SORBTM SP-B-ODS(Chemco) or YMC-GELTM ODS-AQ120-S50 (Yamamura Chemical Institute) were used.

Meanings of abbreviation in the following Examples are shown below.

i-Bu= isobutyl group

n-Bu=n-butyl group

t-Bu=t-butyl group

Me= methyl group

Et= ethyl group

Ph= phenyl group

i-Pr= isopropyl group

n-Pr=n-propyl group

CDCl₃ = deuterated chloroform

CD₃OD= deuterated methanol

DMSO-d₆ = heavy dimethyl sulphoxide

Meanings of abbreviation in nuclear magnetic resonance spectrum are shown as follows.

s= singlet

d= doublet

dd= double doublet

t= triplet

m= multiplet

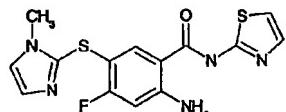
br= broad

q= quartet

J = coupling constant

Hz= Hertz

Production Example 1



Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-thiazol-2-yl-benzamide

Caution : Post-Edited Machine Translation

To methylene chloride solution (20 ml) of 4,5-difluoro-2-nitrobenzoic acid 1.00 g (4.92 mmol), two drops of N,N-dimethyl formamide and oxalyl chloride 0.51 ml (5.91 mmol) were added dropwise under ice cooling, and on completion of the dropwise addition, the reaction liquor was stirred at room temperature for one hour. The reaction liquor was concentrated under vacuum, and acid chloride was obtained as a colourless oily substance.

Pyridine 0.91 ml (9.84 mmol) was added to methylene chloride solution (10 ml) of 2-aminothiazole 493 mg (4.92 mmol), and thereafter, methylene chloride solution of previously obtained acid chloride (5 ml) was added dropwise under ice cooling, and on completion of the dropwise addition, the reaction liquor was stirred at room temperature overnight. 1N-hydrochloric acid aqueous solution was added to the reaction liquor and was extracted with chloroform, and the organic layer was washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution, and was dried and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was recrystallised from chloroform, and amide body 923 mg (66 % = yield) was obtained as straw-coloured solid.

Triethylamine 1.35 ml (9.68 mmol) and 1-methyl-2-mercapto thio imidazole 443 mg (3.87 mmol) were added to acetonitrile solution 10.0 ml of the obtained amide body 920 mg (3.23 mmol), and the reaction liquor was heated under reflux overnight. The reaction liquor was concentrated under vacuum, and the obtained residue was recrystallised from methanol, and nitro body 552 mg (45 % = yield) was obtained as yellow solid.

Iron powder 2.4 g was added to mixed liquid of isopropanol (20 ml) of the obtained nitro body 480 mg (1.27 mmol) and saturated ammonium chloride aqueous solution (2 ml) and it was heated under reflux for 30 minutes. The reaction liquor was filtered with celite, and thereafter concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 8 : 1) and the title compound 270 mg (55 % = yield) were obtained as white crystals.

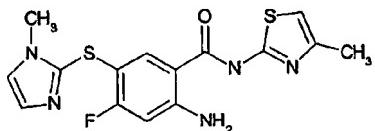
¹H-NMR(CD₃OD) delta = 3.79 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz).

ESI-MS(m/e)=350 (M+H)+.

Caution : Post-Edited Machine Translation

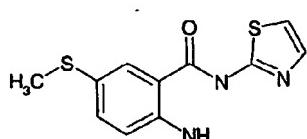
Using process same as in the aforesaid Production Example 1, compounds of Production Example 2 to Production Example 82 were obtained.

Below, among these compounds, analysis data of representative compounds are shown.

Production Example 2**Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide**

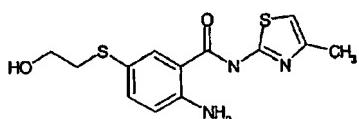
$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 2.33$ (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

FAB-MS(m/e)=364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 3**Preparation of 2-amino-5-methyl-sulphonyl-N-thiazol-2-yl-benzamide**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.39$ (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

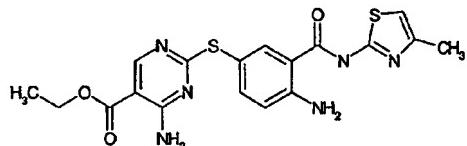
FAB-MS(m/e)=266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Production Example 4**Preparation of 2-amino-5-(2-hydroxy-ethane sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide**

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 2.30$ (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

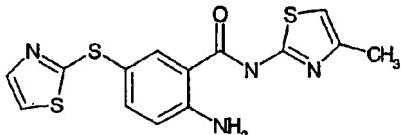
Caution : Post-Edited Machine Translation

FAB-MS(m/e)=310 (M+H)+.

Production Example 5Preparation of 2-amino-5-(4-amino-5-ethoxycarbonyl-pyrimidine-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

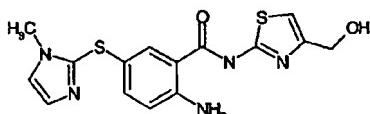
¹H-NMR(CD₃OD) delta = 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.31 (3H, d, J = 1.0 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.63 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.55 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=431 (M+H)+.

Production Example 6Preparation of 2-amino-5-(thiazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD₃OD) delta = 2.31 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.63 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.1 Hz).

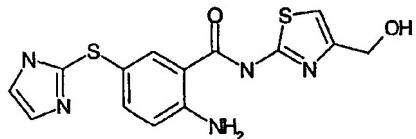
FAB-MS(m/e)=349 (M+H)+.

Production Example 7Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.64 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.24 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 1.6 Hz).

FAB-MS(m/e)=362 (M+H)+.

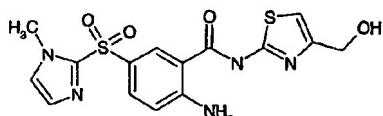
Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 8

Preparation of 2-amino-5-(1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl)benzamide

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.48 (2H, s), 5.22 (1H, br), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

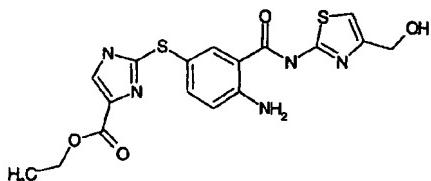
FAB-MS(m/e)=348 (M+H)+.

Production Example 9

Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl)benzamide

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.88 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.25 (1H, br), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz).

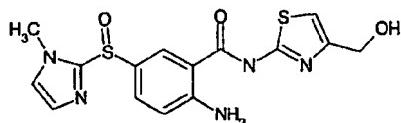
FAB-MS(m/e)=394 (M+II)+.

Production Example 10

Preparation of 2-amino-5-(4-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl)benzamide

¹H-NMR(CD₃OD) delta = 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60 (2H, d, J = 0.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.68-7.69 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 2.1 Hz).

FAB-MS(m/e)=420 (M+H)+.

Production Example 11

Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphinyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ delta = 3.70 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.21 (1H, br), 6.88 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, s).

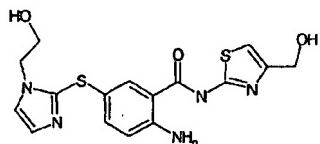
FAB-MS(m/e)=378 (M+H)+.

Production Example 12

Preparation of 2-amino-5-methyl sulphanyl-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.39 (3H, s), 5.84 (2H, br), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.81 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz).

FAB-MS(m/e)=317 (M+H)+.

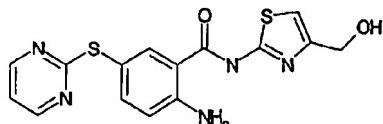
Production Example 13

Preparation of 2-amino-5-(1-hydroxyethyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ δ = 3.73 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.27 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.61 (2H, S), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.89 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=392 (M+H)+.

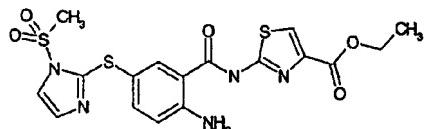
Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 14

Preparation of 2-amino-5-(pyrimidin-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl)benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.44 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.18 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.04 (2H, br), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.84 (2H, d, J = 8.4 Hz).

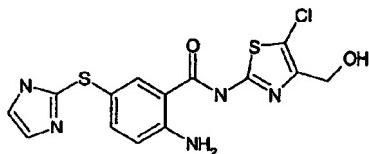
FAB-MS(m/e)=360 ($M+H$) $^+$.

Production Example 15

Preparation of 2-amino-5-(1-methanesulphonyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.06 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.0Hz, 8.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz).

FAB-MS(m/e)=468 ($M+H$) $^+$.

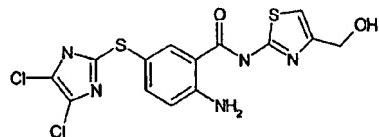
Production Example 16

Preparation of 2-amino-5-(1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-5-chloro-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ delta = 4.56 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (2H, s), 7.34 (1H, dd, J = 2.0Hz, 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz).

FAB-MS(m/e)=382 ($M+H$) $^+$.

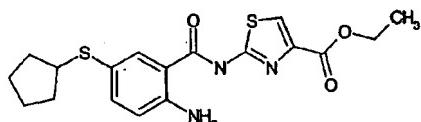
Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 17

Preparation of 2-amino-5-(4,5-dichloro-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 4.60$ (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

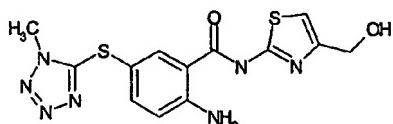
FAB-MS(m/e)=416 ($M+H$) $^+$.

Production Example 18

Preparation of 2-amino-5-cyclopentyl sulphanyl-N-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.35$ (3H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.49-1.92 (8H, m), 3.29-3.33 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 5.89 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=392 ($M+H$) $^+$.

Production Example 19

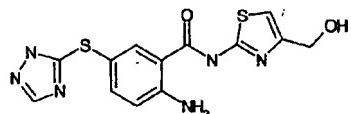
Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 4.03$ (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

FAB-MS(m/e)=364 ($M+H$) $^+$.

Production Example 20

Caution : Post-Edited Machine Translation

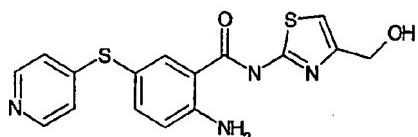


Preparation of 2-amino-5-(2H-[1,2,4] triazol-5-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 4.60$ (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (1H, brs).

FAB-MS(m/e)=349 (M+H)+.

Production Example 21

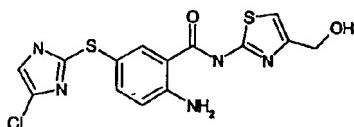


Preparation of 2-amino-5-(pyridine-4-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 4.57$ (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.04 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.23 (2H, d, $J = 4.8$ Hz).

FAB-MS(m/e)=359 (M+H)+.

Production Example 22

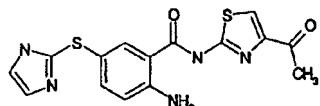


Preparation of 2-amino-5-(4-chloro-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 4.60$ (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=382 (M+H)+.

Production Example 23

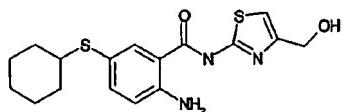


Preparation of 2-amino-5-(1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-acetyl-thiazol-2-yl) benzamide

Caution : Post-Edited Machine Translation

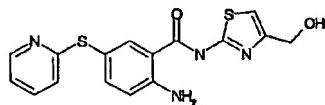
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.52 (3H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (2H, s)

FAB-MS(m/e)=360 (M+II)+.

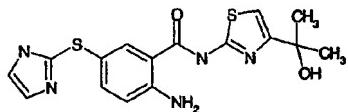
Production Example 24Preparation of 2-amino-5-cyclohexyl sulphanyl-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10-1.30 (6H, brs), 1.60-1.75 (2H, brs), 1.80-1.90 (2H, brs), 2.90-3.00 (1H, brs), 4.47 (2H, s), 5.20-5.22 (1H, brs), 6.71 (1H, dd, J = 2.8Hz, 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=364 (M+H)+.

Production Example 25Preparation of 2-amino-5-(pyridine-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =4.57 (2H, s), 6.80-6.92 (3H, m), 7.08 (1H, dt, J = 5.0, 7.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.59 (1H, dt, J = 2.0, 7.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.0 Hz). FAB-MS(m/e)=359 (M+H)+.

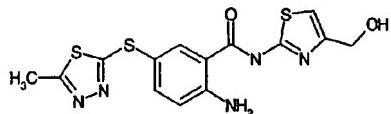
Production Example 26Preparation of 2-amino-5-(1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-[1-hydroxy-1-methyl-ethyl]-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =1.56 (6H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=376 (M+H)+.

Production Example 27

Caution : Post-Edited Machine Translation

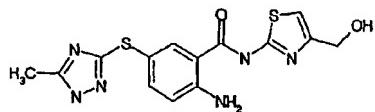


Preparation of 2-amino-5-(5-methyl-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.66 (3II, s), 4.63 (III, s), 6.86 (III, d, $J=8.4$ Hz), 6.88 (III, s), 7.51 (III, dd, $J=2.0$ Hz, 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

FAB-MS(m/e)=380 (M+H)+.

Production Example 28

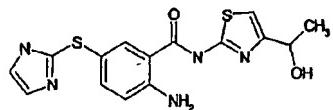


Preparation of 2-amino-5-(5-methyl-1H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ delta = 2.36 (3II, s), 4.60 (2II, s), 6.79 (III, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (III, s), 7.40 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

FAB-MS(m/e)=363 (M+H)+.

Production Example 29

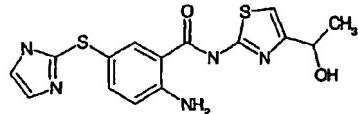


Preparation of 2-amino-5-(1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl] benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ delta = 1.50 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 4.85 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J=1.5$, 8.8 Hz), 7.96 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

FAB-MS(m/e)=362 (M+H)+.

Production Example 30



Caution : Post-Edited Machine Translation

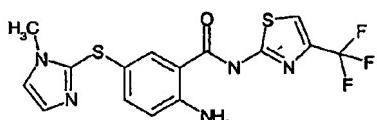
Preparation of 2-amino-5-(1H-imidazol-5-yl-sulphanyl)-N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]

bcnzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 1.50$ (3H, d, J = 6.8 Hz), 4.85 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 1.5, 8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.5 Hz).

FAB-MS(m/e)=362 (M+H)+.

Production Example 31

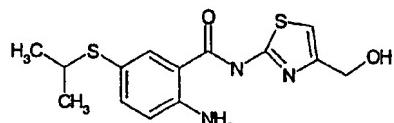


Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl-sulphanyl)-N-(4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 3.75$ (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 1.2 Hz).

FAB-MS(m/e)=400 (M+H)+.

Production Example 32



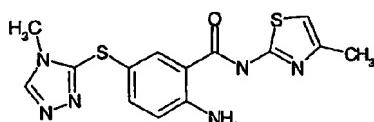
Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-ethyl)-sulphanyl-N-(4-hydroxy-methyl-thiazol-2-yl)

benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 1.21$ (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.14-3.18 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz).

FAB-MS(m/e)=324 (M+H)+.

Production Example 33

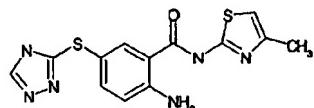


Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)

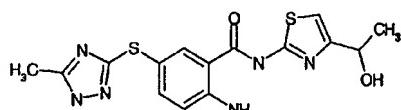
benzamide

Caution : Post-Edited Machine Translation

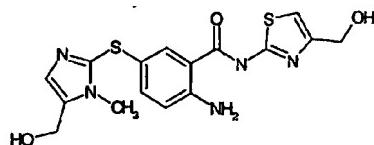
¹H-NMR(CD3OD) delta =2.32 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.71 (3H, s), 6.62 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.50 (1H, s).
FAB-MS(m/e)=347 (M+II)+.

Production Example 34Preparation of 2-amino-5-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.28 (3H, d, J = 1.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.22 (1H, s).
FAB-MS(m/c)=333 (M+H)+.

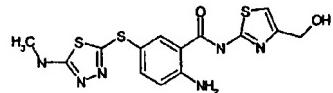
Production Example 35Preparation of 2-amino-5-(5-methyl-1H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl] benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.37 (3H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz).
FAB-MS(m/c)=377 (M+H)+.

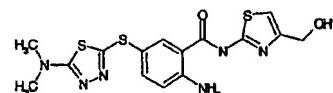
Production Example 36Preparation of 2-amino-5-(2-hydroxymethyl-1-methyl-1H-imidazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =3.75 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.92 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 0.8 Hz).
FAB-MS(m/e)=392 (M+II)+.

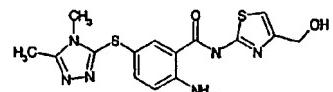
Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 37Preparation of 2-amino-5-(5-methylamino-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

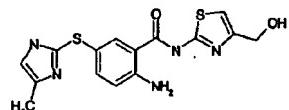
$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.90 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz).
 FAB-MS(m/e)=395 (M+H)+.

Production Example 38Preparation of 2-amino-5-(5-dimethylamino-[1,3,4] thiadiazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 3.05 (6H, s), 4.59 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz).
 FAB-MS(m/e)=409 (M+H)+.

Production Example 39Preparation of 2-amino-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.42 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.1 Hz).
 FAB-MS(m/e)=377 (M+H)+.

Production Example 40

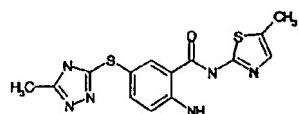
Caution : Post-Edited Machine Translation

Preparation of 2-amino-5- (4-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxy methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.00 (3II, s), 4.60 (2II, s), 6.74 (1II, s), 6.75 (1II, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz).

FAB-MS(m/e)=362 (M+H)+.

Production Example 41

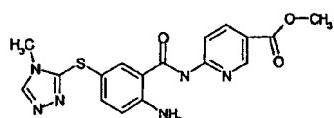


Preparation of 2-amino-5-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(5-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.35 (3H, s), 2.38 (3H, d, J = 1.1 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz).

FAB-MS(m/e)=347 (M+H)+.

Production Example 42

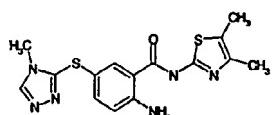


Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(5-ethoxycarbonyl-pyridine-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =3.72 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.30-8.32 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.91-8.93 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=385 (M+H)+.

Production Example 43



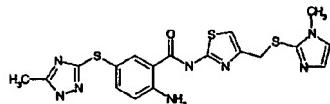
Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.58 (3H, s), 6.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.2 Hz) 8.57 (1H, s).

Caution : Post-Edited Machine Translation

FAB-MS(m/e)=361 (M+H)+.

Production Example 44

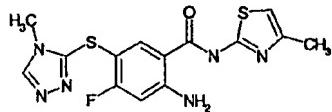


Preparation of 2-amino-5-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl methyl)-thiazol-2-yl] benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.38 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.10 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.0Hz, 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.0 Hz).

FAB-MS(m/e)=459 (M+H)+.

Production Example 45

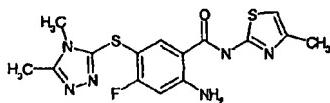


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.32 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.56 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.62 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=365 (M+H)+.

Production Example 46



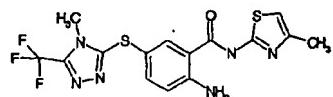
Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.33 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.67(3H, s), 6.54 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.62 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 7.6 Hz).

FAB-MS(m/e)=379 (M+H)+.

Production Example 47

Caution : Post-Edited Machine Translation

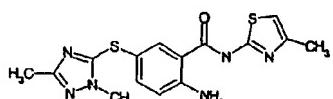


Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-5-trifluoromethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.16 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 9.2 Hz), 7.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

FAB-MS(m/e)=415 ($M+H$) $^+$.

Production Example 48

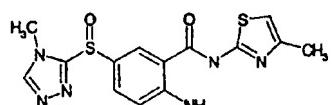


Preparation of 2-amino-5-(2,5-dimethyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.25 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

FAB-MS(m/e)=361 ($M+H$) $^+$.

Production Example 49

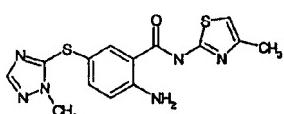


Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.32 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.57 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=363 ($M+H$) $^+$.

Production Example 50



Caution : Post-Edited Machine Translation

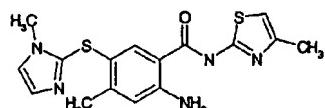
Preparation of 2-amino-5-(2-methyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

bcnzamidec

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.01 (2H, br), 6.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=347 ($M+H$) $^+$.

Production Example 51

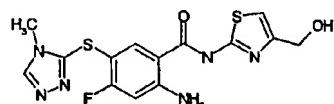


Preparation of 2-amino-4-methyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.35 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.93 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=360 ($M+H$) $^+$.

Production Example 52

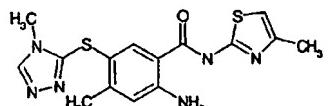


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 3.78 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J_{\text{H-F}}=11.4$ Hz), 6.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J_{\text{H-F}}=7.7$ Hz), 8.52 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=381 ($M+H$) $^+$.

Production Example 53



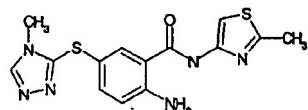
Preparation of 2-amino-4-methyl-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD})$ delta = 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.48 (1H, s).

Caution : Post-Edited Machine Translation

FAB-MS(m/e)=361 (M+H)+.

Production Example 54

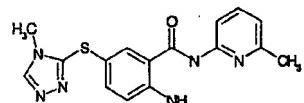


Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl)benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.65 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.52 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=347 (M+H)+.

Production Example 55

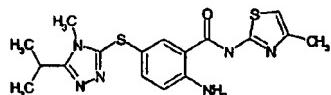


Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(6-methyl-pyridine-2-yl)benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.47 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.51 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=341 (M+H)+.

Production Example 56



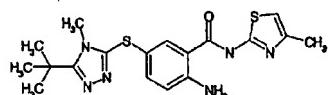
Preparation of 2-amino-5-(5-isopropyl-4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.32 (3H, s), 3.09-3.13 (1H, m), 3.65 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz).

FAB-MS(m/e)=389 (M+H)+.

Production Example 57

Caution : Post-Edited Machine Translation

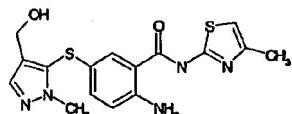


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(5-tert-butyl-4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 1.43$ (9H, s), 2.33 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.2, 8.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

FAB-MS(m/e)=403 ($M+H$)+.

Production Example 58

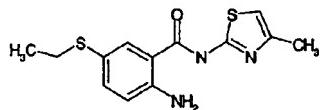


Preparation of 2-amino-5-(5-hydroxymethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 2.32$ (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

FAB-MS(m/e)=376 ($M+H$)+.

Production Example 59

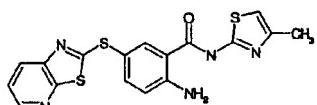


Preparation of 2-amino-5-cthyl sulphanyl-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.18$ (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

FAB-MS(m/e)=294 ($M+H$)+.

Production Example 60

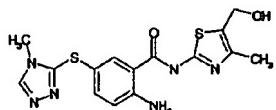


Preparation of 2-amino-5-(thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

Caution : Post-Edited Machine Translation

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.28 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz).

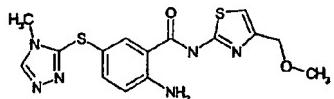
FAB-MS(m/e)=400 (M+H)+.

Production Example 61

Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(5-hydroxymethyl-4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =2.29 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.9, 8.8 Hz) 8.00 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.50 (1H, s).

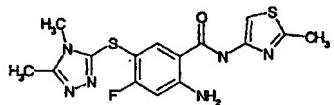
FAB-MS(m/e)=377 (M+H)+.

Production Example 62

Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD3OD) delta =3.40 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.51 (1H, s).

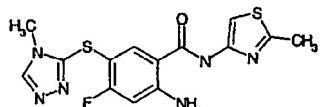
FAB-MS(m/e)=377 (M+H)+.

Production Example 63

Preparation of 2-amino-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl) benzamide

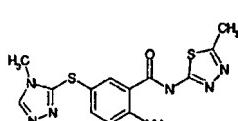
¹H-NMR(CD3OD) delta =2.42 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.67 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 7.6 Hz).

FAB-MS(m/e)=379 (M+H)+.

Production Example 64Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazole-3-yl-sulphonyl)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl) benzamide

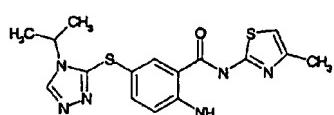
¹H-NMR(CD₃OD) delta = 2.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.49 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.49 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=365 (M+H).

Production Example 65Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(5-methyl one [1,3,4] thiadiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD₃OD) delta = 2.68 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.51 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=348 (M+H)+.

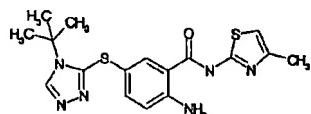
Production Example 66Preparation of 2-amino-5-(4-isopropyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.47 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.33 (3H, s), 4.62 (1H, sep, J = 6.8 Hz), 6.00 (2H, br), 6.55 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.26 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=375 (M+H)+.

Production Example 67

Caution : Post-Edited Machine Translation

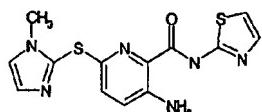


Preparation of 2-amino-5-(4-tert-butyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.74 (9H, s), 2.32 (3H, s), 5.98 (2H, br), 6.53 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.22 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=389 (M+H)+.

Production Example 68

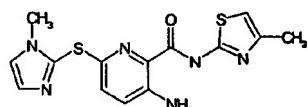


Preparation of 3-amino-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-pyridine-2-carboxylic acid-thiazol-2-yl-amide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.75 (3H, s), 5.94 (2H, br, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, br, s), 7-28 (1H, br, s), 7.51 (1H, d, $J = 3.9$ Hz).

FAB-MS(m/e)=333 (M+H)+.

Production Example 69

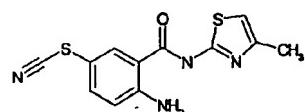


Preparation of 3-amino-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-pyridine-2-carboxylic acid-(4-methyl-thiazol-2-yl)-amide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.39 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.93 (2H, br, s), 6.56 (1H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.16 (1H, br, s), 7.24 (1H, br, s).

FAB-MS(m/e)=347 (M+H)+.

Production Example 70

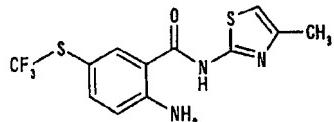


Caution : Post-Edited Machine Translation

Preparation of 2-amino-5-thiocyanate-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 2.32$ (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).
 FAB-MS(m/e)=291 ($M+H$)+.

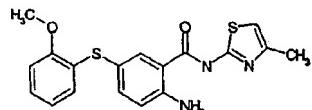
Production Example 71



Preparation of 2-amino-5-trifluoromethyl sulphanyl-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.06$ (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.20 (1H, s).
 FAB-MS(m/e)=319 ($M+H$)+.

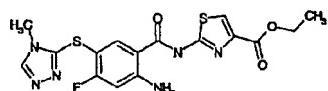
Production Example 72



Preparation of 2-amino-5-(2-methoxy-phenyl sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 2.26-2.33$ (3H, m), 3.90 (3H, s), 5.94 (1H, br), 6.52 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.72-6.86 (4H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 7.69 (1H, s).
 FAB-MS(m/e)=372 ($M+H$)+.

Production Example 73

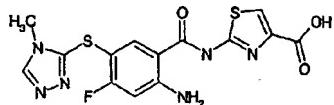


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) $\delta : 1.31$ (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.65 (1H, d, $J_{\text{H-F}} = 11.6$ Hz), 7.29 (2H, brs), 8.09 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, s).
 FAB-MS(m/e)=423 ($M+H$).

Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 74

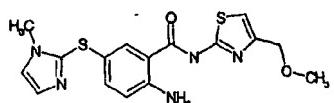


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-(4-carboxy-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J_{\text{H-F}} = 11.0$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J_{\text{H-F}} = 4.8$ Hz), 8.57 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=395 (M+H).

Production Example 75

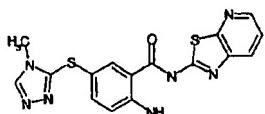


Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.45 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.47 (2H, s), 5.82-5.86 (2H, brs), 6.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

FAB-MS(m/e)=376 (M+H)+.

Production Example 76



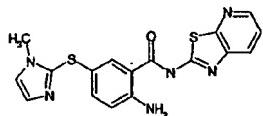
Preparation of 2-amino-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphanyl)-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.59 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, br), 8.07 (1H, br), 8.16 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.57 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=384 (M+H)+.

Production Example 77

Caution : Post-Edited Machine Translation

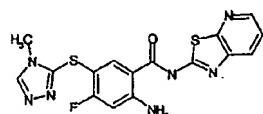


Preparation of 2-amino-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 6.79$ (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, br), 7.24 (1H, br), 7.32 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 4.8, 8.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.8 Hz).

FAB-MS(m/e)=383 (M+H)+.

Production Example 78

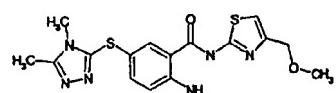


Preparation of 2-amino-4H fluoro-5-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.62 (3H, s), 6.64 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.47 (1H, br), 8.05 (1H, br), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.44 (1H, br), 8.55 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=402 (M+H)+.

Production Example 79

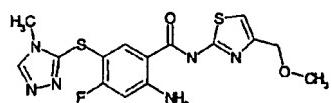


Preparation of 2-amino-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methoxymethyl)-thiazolo[2-yl]benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD3OD}) \delta = 2.41$ (3H, s), 3.39(3H, s), 3.61 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz).

FAB-MS(m/e)=391 (M+H)+.

Production Example 80



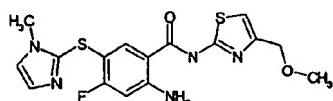
Caution : Post-Edited Machine Translation

Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 3.14 (3II, s), 3.60 (3II, s), 4.38 (2II, s), 6.61 (1II, d, J = 12 Hz), 7.06 (III, s), 7.18-7.30 (2H, brs), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.54 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=395 (M+H)+.

Production Example 81

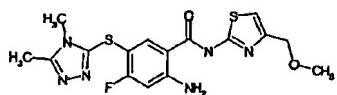


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.42 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.08-6.18 (2H, brs), 6.35 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.84 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.02(1H, s), 8.05 (1H, d, J = 7.6 Hz).

FAB-MS(m/e)=394 (M+H)+.

Production Example 82

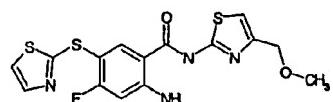


Preparation of 2-amino-4-fluoro-5-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl-sulphonyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.40 (3II, s), 3.40 (3II, s), 3.59 (3II, s), 4.41 (2II, s), 6.20-6.28 (2II, brs), 6.30 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.80 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.6 Hz).

FAB-MS(m/e)=409 (M+H)+.

Production Example 83



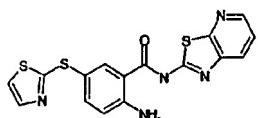
Preparation of 2-amino-5-(thiazol-2-yl-sulphonyl)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.43 (3H, s), 4.45 (2H, S), 6.24-6.30 (2H, brs), 6.51 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.88 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 6.8 Hz).

FAB-MS(m/e)=397 (M+H)+.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 84

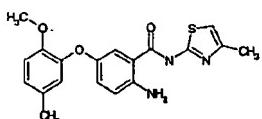


Preparation of 2-amino-5-(thiazol-2-yl-sulphonyl)-N-thiazolo[5,4-b]pyridine-2-yl-benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 6.92$ (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

FAB-MS(m/e)=386 ($\text{M}+\text{H}$)+.

Production Example 85



Preparation of 2-amino-5-(2-methoxy-5-methyl-phenoxy)-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)benzamide

To methylene chloride solution (100 ml) of 5-fluoro-2-nitro-benzoic acid 7.84 g (42.4 mmol), three drops of N,N-dimethylformamide and oxalyl chloride 4.07 ml (46.6 mmol) were added dropwise under ice cooling, and on completion of the dropwise addition, the reaction liquor was stirred at room temperature for one hour. The reaction liquor was concentrated under vacuum, and acid chloride was obtained as a colourless oily substance.

Triethylamine 7.00 ml (50.8 mmol) were added to methylene chloride solution (50 ml) of 2-aminothiazole 5.80 g (50.8 mmol), and thereafter, methylene chloride solution of previously obtained acid chloride (30 ml) was added dropwise under ice cooling, and on completion of the dropwise addition, the reaction liquor was stirred at room temperature overnight. 1N-hydrochloric acid aqueous solution was added to the reaction liquor and was extracted with chloroform, and the organic layer was washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, saturated aqueous sodium chloride solution and was dried, and was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) (and amide body 7.20 g (60 % = yield) were obtained as straw-coloured solid.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Potassium carbonate 982 mg (7.11 mmol) and 2-methoxy-5-methylphenol 982 mg (7.11 mmol) were added to N,N-dimethylformamide solution (10 ml) of the obtained amide body 200 mg (0.71 mmol), and the reaction liquor was stirred at 100°C for 12 hours. The reaction liquor was concentrated under vacuum and the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (hexane – ethyl acetate ester =2=1) and nitro body 278 mg (98 % – yield) were obtained as yellow solid.

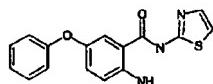
Iron powder 2.0 g were added to mixed solution of isopropanol (5 ml) of the obtained nitro body 247 mg (0.62 mmol) and saturated ammonium chloride aqueous solution (0.5 ml) and were heated under reflux for 30 minutes.

The reaction liquor was filtered with cellulose, and thereafter concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate and water were added to the residue, and the organic layer was washed with water, saturated aqueous sodium chloride solution, and after drying, it was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified using silica gel column chromatography (hexane = ethyl acetate ester =2=1) and the title compound 191 mg (84 % = yield) were obtained as straw-coloured solid.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.46 (1H, br), 6.52 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.66 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.88 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.6 Hz).

ESI-MS(m/e)=370 (M+H)+.

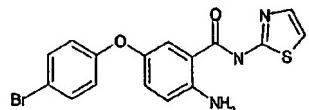
In the same way as in the aforesaid Production Example 83, compound of Production Example 84 to Production Example 117 was obtained.

Production Example 86Preparation of 2-amino-5-phenoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 5.53 (2H, br), 6.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.83-6.87 (3H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 11.61 (1H, br).

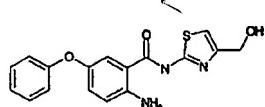
Caution : Post-Edited Machine Translation

FAB-MS(m/e)=312 (M+H)+.

Production Example 87Preparation of 2-amino-5-(4-bromo-phenoxy)-N-thiazol-2-yl-benzamide

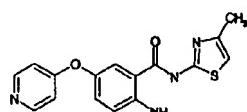
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 5.60 (2H, br), 6.75-6.82 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.6, 8.3 Hz), 7.37-7.84 (4H, m).

FAB-MS(m/e)=392 (M+H)+.

Production Example 88Preparation of 2-amino-5-phenoxy-N-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

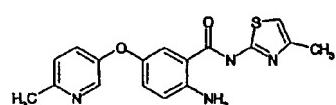
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 4.38 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.14 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.53 (2H, br), 6.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.83-6.87 (2H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 11.61 (1H, br).

FAB-MS(m/e)=342 (M+H)+.

Production Example 89Preparation of 2-amino-5-(pyridine-4-yl-oxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CD₃OD) delta = 2.32 (3H, d, J = 1.0 Hz), 6.44 (1H, s), 6.55 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.7, 8.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.6 Hz).

FAB-MS(m/e)=327 (M+H)+.

Production Example 90

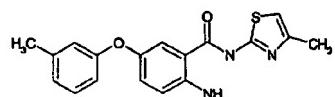
Caution : Post-Edited Machine Translation

Preparation of 2-amino-5-(2-methyl-pyridine-5-yl-oxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}3\text{OD}) \delta = 2.29$ (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.47 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 2.7, 8.9$ Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

FAB-MS(m/e)=341 (M+H)+.

Production Example 91

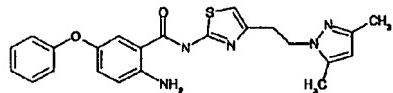


Preparation of 2-amino-5-(3-methyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.32$ (6H, s), 6.53 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 2.7, 8.9$ Hz), 7.16-7.21 (2H, m).

FAB-MS(m/e)=340 (M+H)+.

Production Example 92

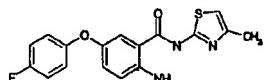


Preparation of 2-amino-5-phenoxy-N-[4-{2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl}-thiazol-2-yl]benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.99$ (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.09 (2H, m), 4.21 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (1H, br. d, $J = 7.5$ Hz), 7.08 (2H, m), 7.22 (1H, br, s), 7.25-7.38 (2H, m).

FAB-MS(m/e)=434 (M+H)+.

Production Example 93

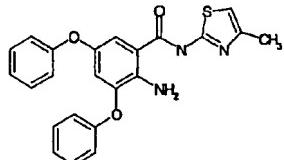


Preparation of 2-amino-5-(4-fluoro-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.14$ (3H, s), 5.53 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.78-6.83 (2H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m).

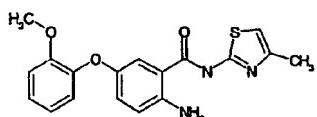
Caution : Post-Edited Machine Translation

FAB-MS(m/e)=344 (M+H)+.

Production Example 94Preparation of 2-amino-3,5-diphenoxy-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

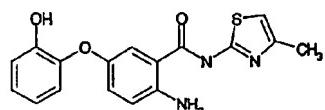
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.31 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.88 (2H, dd, J = 1.0, 7.7 Hz), 6.91-7.38 (9H, m).

FAB-MS(m/e)=418 (M+H)+.

Production Example 95Preparation of 2-amino-5-(2-methoxy-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.25-2.27 (3H, m), 3.86 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.04-7.10 (4H, m).

FAB-MS(m/e)=356 (M+H)+.

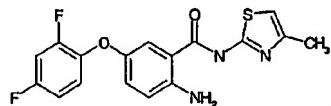
Production Example 96Preparation of 2-amino-5-(2-hydroxy-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.27 (3H, s), 5.53 (1H, br), 6.52 (1H, s), 6.18-6.21 (3H, m), 6.94-7.06 (3H, m), 7.14 (1H, s).

FAB-MS(m/e)=342 (M+H)+.

Production Example 97

Caution : Post-Edited Machine Translation

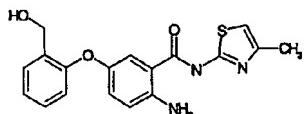


Preparation of 2-amino-5-(2,4-difluoro-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.15 (3H, s), 5.51 (1H, br), 6.51 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.71-6.93 (4H, m), 7.00-7.09 (2H, m).

FAB-MS(m/e)=362 (M+H)+.

Production Example 98

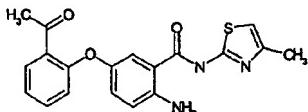


Preparation of 2-amino-5-(2-hydroxymethyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(xCDCl₃) delta = 2.20 (3H, d, J = 1.0 Hz), 4.73 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 1.1, 8.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.01-7.16 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.6, 7.5 Hz).

FAB-MS(m/e)=356 (M+H)+.

Production Example 99

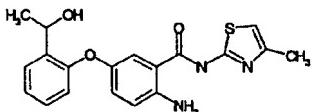


Preparation of 2-amino-5-(2-acetyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.16 (3H, s), 2.61 (3H, s), 5.63 (2H, brs), 6.50 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.27-7.37 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz).

FAB-MS(m/e)=368 (M+H).

Production Example 100

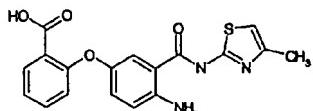


Preparation of 2-amino-5-[2-(1-hydroxy-ethyl)-phenoxy]-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

Caution : Post-Edited Machine Translation

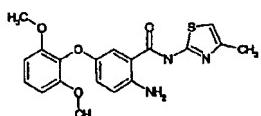
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.56 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.27 (3H, s), 4.59 (2H, brs), 5.21 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.52 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

FAB-MS(m/e)=370 (M+H).

Production Example 101Preparation of 2-amino-5-(2-carboxy-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

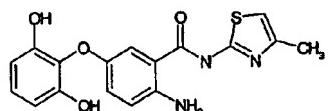
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

FAB-MS(m/e)=370 (M+H)+.

Production Example 102Preparation of 2-amino-5-(2,6-dimethoxy-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.33 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 3.80 (6H, s), 6.52 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.65-6.71 (3H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.11-7.18 (1H, m).

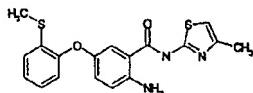
FAB-MS(m/e)=386 (M+H)+.

Production Example 103Preparation of 2-amino-5-(2,6-dihydroxy-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.30 (3H, s), 6.47-6.50 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.54-6.58 (3H, m), 6.94-7.03 (2H, m).

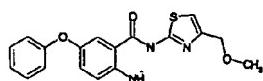
FAB-MS(m/e)=358 (M+H)+.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Production Example 104Preparation of 2-amino-5-(2-methyl sulphanyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

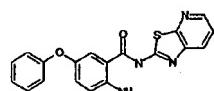
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.26 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.46 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.23-7.26 (1H, m).

FAB-MS(m/e)=372 (M+II)+.

Production Example 105Preparation of 2-amino-5-phenoxy-N-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl) benzamide

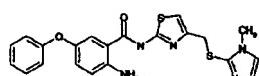
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.34 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.50-5.70 (2H, brs), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.06-7.09 (2H, m), 7.25 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 10.4-10.5 (1H, brs).

FAB-MS(m/e)=356 (M+H)+.

Production Example 106Preparation of 2-amino-5-phenoxy -N-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.31 (1H, dt, $J = 4.8, 8.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

FAB-MS(m/e)=363 (M+H)+.

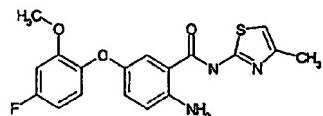
Production Example 107Preparation of 2-amino-5-phenoxy-N-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulphanyl methyl)-thiazol-2-yl] benzamide

Caution : Post-Edited Machine Translation

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.40 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.03-7.11 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J = 2.8Hz, 8.8 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.2 Hz).

FAB-MS(m/e)=438 (M+H)+.

Production Example 108

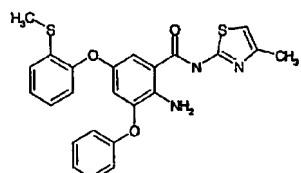


Preparation of 2-amino-5-(4-fluoro-2-methoxy-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.31 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.84 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.56-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 5.7, 8.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.6Hz).

FAB-MS(m/e)=374 (M+II)+.

Production Example 109

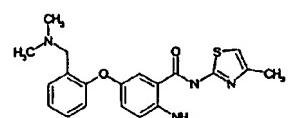


Preparation of 2-amino-3-phenoxy-5-(2-methyl sulphanyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.27 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.03-7.07 (4H, m), 7.11-7.23 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m).

FAB-MS(m/e)=464 (M+H)+.

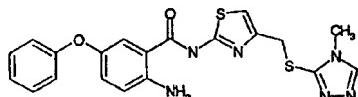
Production Example 110



Preparation of 2-amino-5-(2-N,N-dimethylaminomethyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

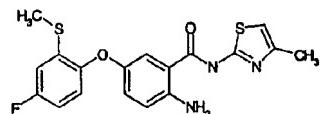
Caution : Post-Edited Machine Translation

¹H-NMR(CD3OD) delta = 2.30 (3H, s), 2.56 (6H, s), 3.97 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.48 (1H, s).
 FAB-MS(m/e)=383 (M+II)+.

Production Example 111

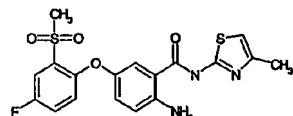
Preparation of 2-amino-5-phenoxy-N-[4-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-2-yl-sulphonyl methyl)-thiazol-2-yl] benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.45 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.50-5.70 (2H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, s), 9.70-9.90 (1H, brs).
 FAB-MS(m/c)=439 (M+H)+.

Production Example 112

Preparation of 2-amino-5-(4-fluoro-2-methyl sulphanyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.18-2.23 (3H, m), 2.42 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.68-6.77 (3H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.2 Hz).
 FAB-MS(m/e)=390 (M+H)+.

Production Example 113

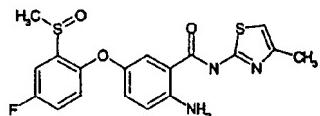
Preparation of 2-amino-5-(4-fluoro-2-methylsulfonyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl) benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.18 (3H, s), 3.27 (3H, s), 5.69 (1H, br), 6.50 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 4.0, 8.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.4

Caution : Post-Edited Machine Translation

Hz), 7.73 (1H, dd, J = 3.0, 7.3 Hz).

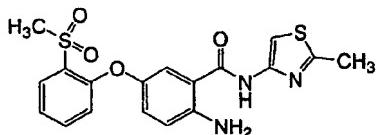
FAB-MS(m/e)=422 (M+H)+.

Production Example 114

Preparation of 2-amino-5-(4-fluoro-2-methyl sulphinyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.28-2.34 (3H, m), 2.67 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.68-6.80 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.63-7.70 (1H, m).

FAB-MS(m/e)=406 (M+H)+.

Production Example 115

Preparation of 2-amino-5-(2-methylsulfonyl-phenoxy)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl)benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.62 (3H, s), 3.33 (3H, s), 5.60 (2H, brs), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.50 (1H, ddd, J = 8.1, 7.7, 1.6 Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.86 (1H, brs).

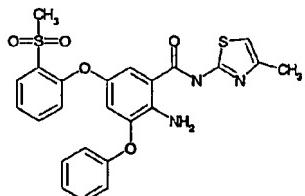
FAB-MS(m/e)=404 (M+H)+.

Production Example 116

Preparation of 2-amino-5-(2-methyl sulphinyl-phenoxy)-N-(2-methyl-thiazol-4-yl)benzamide

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.64 (3H, s), 2.90 (3H, s), 5.57 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J = 8, 1Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 8.1, 7.7, 1.7 Hz), 7.54 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.73 (1H, brs).

FAB-MS(m/e)=388 (M+H)+.

Production Example 117

Preparation of 2-amino-3-phenoxy-5-(2-methylsulfonyl-phenoxy)-N-(4-methyl-thiazol-2-yl)benzamide

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 3.28 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, dt, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.4, 7.9 Hz).

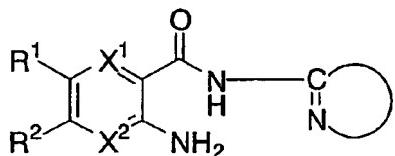
FAB-MS(m/e)–496 (M+H)⁺.

Possible Application in Industry

Novel amino benzamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof represented by formula (1) in accordance with this invention has glucokinase activation action and is useful to therapy and/or preventions of for example diabetes mellitus, preventions of complication of diabetes mellitus such as for example diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neurosis or diabetic arteriosclerosis or the like.

Patent Claims

(1) A compound or the pharmacologically acceptable salts thereof represented by formula (1)

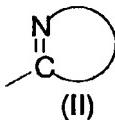


(I)

(wherein, R¹ denotes -S(O)p-A, -S-(O)q-B or -O-D (wherein p and q may be the same or different, and denote an integer of 0 to 2, and A denotes C1-C10 alkyl group of the straight chain which may be substituted by R¹⁰. B and D each independently denote the R¹² which may be substituted by R¹⁰, and R² denotes straight or branched chain C1-C6 alkyl group which may be substituted by hydrogen

Caution : Post-Edited Machine Translation

atom, halogen atom or R¹⁰. X1 and X2 each independently denote N or CH. (wherein X1 and X2 does not simultaneously comprise N). Formula (II)



denotes a monocyclic or bicyclic heteroaryl group having nitrogen atom adjacent to the carbon atom bonded to amide group(said heteroaryl group may be substituted by R¹⁰), (wherein R¹⁰ denotes R¹¹ or a hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹, and R¹¹ denotes a hydrogen atom, amino group, carbamoyl group, carbamoyl amino group, carbamoyloxy group, carboxyl group, cyano group, sulphamoyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, formyl group, straight chain C1-C6 alkyl group, cyclic C3-C9 hydrocarbon group, aralkyl group, N-aralkyl amino group, N,N-diарalkyl amino group, aralkyloxy group, aralkyl carbonyl group, N-aralkyl carbamoyl group, aryl group, arylthio group, N-aryl amino group, aryloxy group, aryl sulphonyl group, aryl sulphonyloxy group, N-arylsulfonylamino group, aryl sulphamoyl group, N-aryl carbamoyl group, aroyl group, aroxy group, C2-C6 alkanoyl group, N-C2-C6 alkanoyl amino group, C1-C6 alkylthio group, N-C1-C6 alkyl sulphamoyl group, N,N-di-C1-C6 alkyl sulphamoyl group, C1-C6 alkyl sulphinyl group, C1-C6 alkylsulfonyl group, N-C1-C6 alkylsulfonyl amino group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkylamino group or C1-C6 alkoxy carbonyl group, and R¹² denotes phenyl group, naphthyl group, isoxazolyl group, isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrazinyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrrolyl group, pyranyl group, furyl group, furazanyl group, imidazolidinyl group, tetrahydrofuranyl group, piperazinyl group, piperidinyl group, pyrrolidinyl group, morpholino group, isoquinolyl group, isoindolyl group, indolyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group, quinolyl group, pyrido thiazolyl group, dihydroindolyl group, tetrahydroquinolinyl group, tetrahydroisoquinolinyl group, benzimidazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, benzotriazolyl group or benzofuranyl group).].

(2) A compound in accordance with Claim 1, wherein R¹⁰ of A denotes R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹, R¹² of B denotes phenyl group, isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, furyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group, pyrido thiazolyl group, benzimidazolyl group, benzothiazolyl group or benzotriazolyl group which may be substituted by R¹⁰, and also R¹⁰ of B denotes R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹, R¹² of D denotes phenyl group, naphthyl group,

Caution : Post-Edited Machine Translation

pyridyl group, pyrazinyl group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group or quinolyl group which may be substituted by R¹⁰, and R¹⁰ of D denotes R¹¹¹ or hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹¹, and R¹⁰ of R² denotes R¹¹¹ or the hydrocarbon group which may substitute by R¹¹¹, and R¹⁰ of the heteroaryl group represented by formula (II) is R¹¹² or, the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹², and heteroaryl group of formula (II) is thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, 1,2,4-thiadiazolyl group, 1,3,4-thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyrido thiazolyl group or benzothiazolyl group, and R¹¹¹ is hydrogen atom, carbamoyloxy group, carboxyl group, cyano group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, C1-C6 alkyl group of straight chain, cyclic saturated C3-C9 hydrocarbon group, aralkyl group, aryl group, arylthio group, aroyl group, aroxy group, C1-C6 alkyl group of straight chain, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkylsulfonyl group, C1-C6 alkoxy group or C1-C6 alkoxycarbonyl group, and R¹¹² is hydrogen atom, carbamoyl group, carboxyl group, sulphamoyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, aralkyl group, aryl group, arylthio group, aryl sulphonyl group, aroyl group, aroxy group, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkyl sulphinyl group, C1-C6 alkylsulfonyl group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxycarbonyl group or C3-C6 cycloalkyl oxy group.

(3) A compound in accordance with Claim 1, wherein R¹⁰ of A is R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³, R¹² of B is phenyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group or pyrido thiazolyl group which may be substituted by R¹⁰, R¹⁰ of B is R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³. R¹² of D is phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, ethylenedioxy phenyl group or methylenedioxyphenyl group which may be substituted by R¹⁰. R¹⁰ of D is the hydrocarbon group which R¹¹³ or may be substituted by R¹¹³. RIO of R² is the hydrocarbon group which may substitute R¹¹³ or by R¹¹³. R¹¹³ is hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, C1-C6 alkyl group of straight chain, cyclic saturated C3-9 hydrocarbon group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxycarbonyl group, C1-C6 alkylthio group or C1-C6 alkylsulfonyl group, and R¹⁰ of heteroaryl group of formula (II) is the hydrocarbon group which R¹¹² or may be substituted by R¹¹², heteroaryl group of formula (II) is thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, 1,2,4-thiadiazolyl group, 1,3,4-thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyrido thiazolyl group or benzothiazolyl group.

Caution : Post-Edited Machine Translation

(4) A compound in accordance with Claim 1, wherein R¹⁰ of A is the hydrocarbon group which R¹¹³ or may be substituted by R¹¹³. R¹² of B is phenyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, ethylenedioxy phenyl group, methylenedioxyphenyl group or pyrido thiazolyl group which may be substituted by RIO. R¹⁰ of B is the hydrocarbon group which R¹¹³ or may be substituted by R¹¹³. R¹² of D is phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, ethylenedioxy phenyl group or methylenedioxyphenyl group which may be substituted by R¹⁰. R¹⁰ of D is R¹¹³ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹³. R¹¹³ is hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, straight chain C1-C6 alkyl group, cyclic saturated C3-C9 hydrocarbon group, C1-C6 alkoxy group, C1-C6 alkoxycarbonyl group, C1-C6 alkylthio group or C1-C6 alkylsulfonyl group, and R¹⁰ of formula (II) is R¹¹⁴ or the hydrocarbon group which may be substituted by R¹¹⁴. R¹¹⁴ is hydrogen atom, carboxyl group, trifluoromethyl group, halogen atom, hydroxy group, aryl group, arylthio group, straight chain C1-C6 alkyl group, C1-C6 alkylthio group, C1-C6 alkoxy group or C1-C6 alkoxycarbonyl group.

(5) A compound in accordance with Claim 4, wherein R¹ in formula (1) is -S(O)p-A or -S-(O) q-B.

(6) A compound in accordance with Claim 4, wherein R¹ in formula (1) is -O-D.

(7) A compound in accordance with Claim 3, wherein X1 and X2 in formula (1) are both CH.

(8) A compound in accordance with Claim 3, wherein either one of X1 and X2 in formula (1) is nitrogen atom.

(9) A compound in accordance with Claim 4, wherein X1 and X2 in formula (1) are both CH.

(10) A compound in accordance with Claim 4, wherein either one of X1 and X2 in formula (1) is nitrogen atom.

(11) A glucokinase activator, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of Claims 1 to 10.

(12) A therapeutic agent and/or preventative agent of diabetes mellitus, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of Claims 1 to 10.

Caution : Post-Edited Machine Translation

(13) A therapeutic agent and/or preventative agent of diabetes mellitus or obesity, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of Claims 1 to 10.

(14) A therapeutic agent and/or preventative agent of obesity, wherein the effective ingredient comprises a compound in accordance with any of Claims 1 to 10.

Caution : Post-Edited Machine Translation

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.